UNIVERSITÉ DE STRASBOURG FACULTÉ DE PHARMACIE

Année scolaire 1967-1968 N° 850

Modifications moléculaires dans le domaine des phénothiazines et des isoalloxazines

THÈSE

présentée et soutenue publiquement le 21 Juin 1968

devant la

FACULTÉ DE PHARMACIE DE STRASBOURG

pour obtenir

LE TITRE DE DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ
(Mention : Pharmacie)

par

EVELYNE SCHNABEL - HERMGES

Pharmacien
Assistante à la Faculté de Pharmacie de Strasbourg

Examinateurs de la Thèse : MM. Jean SCHREIBER, Professeur, Président
Paul CORDIER, Professeur
Pierre DUQUÉNOIS, Professeur
} Juges

1968

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG FACULTÉ DE PHARMACIE

Année scolaire 1967-1968 N° 850

Modifications moléculaires dans le domaine des phénothiazines et des isoalloxazines

THÈSE

présentée et soutenue publiquement le 21 Juin 1968

devant la

FACULTÉ DE PHARMACIE DE STRASBOURG

pour obtenir

LE TITRE DE DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ
(Mention : Pharmacie)

par

EVELYNE SCHNABEL - HERMGES

Pharmacien
Assistante à la Faculté de Pharmacie de Strasbourg

Examinateurs de la Thèse : MM. Jean SCHREIBER, Professeur, Président
Paul CORDIER, Professeur } Juges
Pierre DUQUÉNOIS, Professeur }

1968

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

FACULTE DE PHARMACIE DE L'UNIVERSITE DE STRASBOURG

- - - -

Doyen : M. M.HASSELMANN.

Doyen honoraire : M. P. DUQUENOIS.

Assesseur : M. J.SCHREIBER.

Professeurs :

MM.	R. SARTORY	Bactériologie et Cryptogamie
	P. CORDIER	Pharmacie chimique
	P. DUQUENOIS	Matière médicale et Hydrologie
	P. JAEGER	Botanique
	G.GAZET DU CHATELIER	Pharmacie galénique
	M. HASSELMANN	Chimie analytique
	J. SCHREIBER	Chimie organique
	J. METAIS	Chimie biologique
	G. LAUSTRIAT	Physique et Mathématiques
	J.Cl. STOCLET	Pharmacodynamie

Professeurs honoraires : MM. Ch. LAPP - J.P. EBEL.

Professeurs sans chaire :

MM.	A. LEDOUX	Zoologie
	J. MALGRAS	Hygiène

Maîtres de conférences :

MM.	Ch. F. LAPP	Sciences physico-chimiques
	G. DIRHEIMER	Sciences appliquées
	L. JUNG	Physique
	Cl. MATHIS	Pharmacie galénique
	A. STAHL	Biochimie pharmaceutique et technique

Maître de conférences honoraires : M. E. COLLARD.

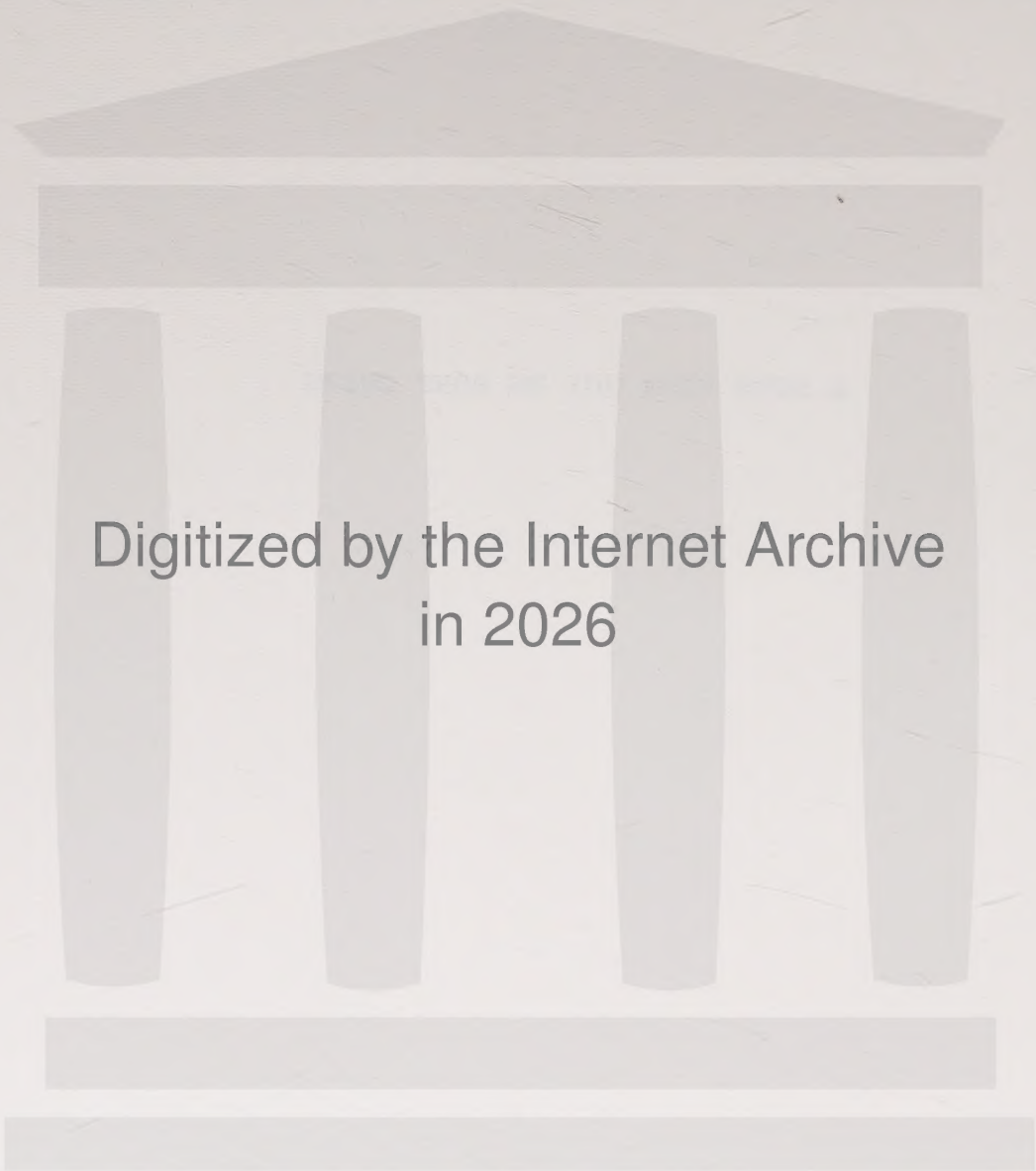
Cours complémentaire :

Mme	HUET-WEILLER	Législation et Déontologie pharmaceutique

Chefs de travaux pratiques :

Mme M. KRISTENSEN-REH	Chimie
Mme N. OURISSON-HEILIGENSTEIN	Physiologie végétale
M. Ch. ROMOND	Bactériologie
M. P. LAUGEL	Chimie
Mme D. WENCKER-SCHAELDERLE ...	Physique et Mathématiques
M. C.G. WERMUTH	Chimie
Mlle M. MEYLAENDER	Essais de médicaments végétaux
M. G. STEINECKER	Pharmacie galénique et Zoologie
Mlle C. ASSENMACHER (déléguée dans les fonctions)	Chimie
M. H. LAMI ..... (" " ")	Physique
M. J.P. SCHREIBER (" " ")	Physique
M. Y. CHAMBRON .. (" " ")	Chimie biologique
M. B. HORB ..... (" " ")	Parasitologie et Histologie

A TOUS CEUX QUI ME SONT CHERS


Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547012_0001

A MON MAÎTRE ET PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR JEAN SCHREIBER

Professeur de Chimie Organique

à la Faculté de Pharmacie de Strasbourg

En témoignage de profonde

reconnaissance.

A MES EXAMINATEURS

MONSIEUR LE PROFESSEUR PAUL CORDIER

Professeur de Pharmacie Chimique

à la Faculté de Pharmacie de Strasbourg

MONSIEUR LE PROFESSEUR PIERRE DUQUENOIS

Professeur de Matière Médicale

à la Faculté de Pharmacie de Strasbourg

Hommage de respectueuse gratitude.

Je tiens à remercier Monsieur C.G. WERMUTH, Chef de Travaux à la Faculté de Pharmacie, inspirateur de cette thèse, pour avoir bien voulu me guider, m'encourager et me faire profiter de son expérience tout au long de ce travail.

Je remercie également Monsieur le Docteur J. CAHN, Directeur du Laboratoire de Thérapeutique Expérimentale, pour l'aide qu'il m'a apportée, ainsi que ses collaborateurs pour les études pharmacologiques qu'ils ont effectuées et dont les résultats sont mentionnés dans cette thèse.

Mes remerciements vont également à Mademoiselle J. BARTH pour sa collaboration technique ainsi qu'à Mesdemoiselles L. HUSER, J. SAX et J. TEYBER pour les analyses centésimales.

Enfin je tiens à remercier Mesdames E. GLOCK et M.T. MONTEIL pour leur précieuse collaboration, ainsi que tous mes camarades de laboratoire pour l'amitié qu'ils m'ont témoignée tout au long de ce travail.

MODIFICATIONS MOLECULAIRES DANS LE DOMAINE DES PHENOTHIAZINES ET DES ISOALLOXAZINES

I N T R O D U C T I O N

Le noyau de la phénothiazine est connu depuis 1883 : c'est au cours de recherches en vue de déterminer la structure du bleu de méthylène, obtenu par CARO en 1876, que BERNTHSEN (1) prépara ce composé.

Malgré de nombreux essais de modifications de la structure du bleu de méthylène, employé comme antipaludique et antiseptique, il fallut attendre 1935 pour voir la phénothiazine gagner le domaine des applications par son usage comme insecticide (2), puis comme anthelminthique et antiseptique urinaire (3, 4).

Les travaux d'HALPERN et DUCROT (5, 6, 7) mirent en évidence la puissante action antihistaminique des phénothiazines à chaines latérales aminoalcoylées. Puis, vers 1950-52, avec l'avènement du Largactil ou chlorpromazine, étudié par LABORIT, cette série s'étendra plus considérablement vers les neuroplégiques et les thérapeutiques psychiatriques (8, 9, 10, 11). Les synthèses nouvelles et les recherches pharmacologiques ont pris alors une extension énorme, l'abondante bibliographie de SCHENKER et HERBST, par exemple, en témoigne aisément (12) : ne comporte-t'elle pas 6.800 références d'articles consacrés aux phénothiazines !

Cependant pour la presque totalité des phénothiazines synthétisées, la chaîne latérale aminoalcoylée est de règle, les substituants sur le noyau étant d'une grande diversité. Devant ce grand nombre de produits déjà préparés, on pourrait être découragé de consacrer encore un travail à cette série, ou tout au moins, on ne peut envisager de nouvelles synthèses qu'en apportant des modifications profondes et originales au prototype. Ces modifications peuvent porter soit au niveau du système tricyclique, soit au niveau de la chaîne latérale.

Nous nous sommes effectivement proposés de préparer de tels dérivés à chaînes latérales moins classiques ne comportant pas obligatoirement un atome d'azote, en nous limitant à la phénothiazine et la chloro-3 phénothiazine. Autrement dit, nous conservons inchangé le système tricyclique de la phénothiazine ou de la chloro-3 phénothiazine en remplaçant les chaînes latérales aminoalcoylées par des chaînes complètement différentes (soufrées, diphénoliques, phosphorées). Ceci constituera la première partie de notre travail.

Dans la seconde partie, au contraire, c'est le système tricyclique que nous remplaçons, au lieu de souder des chaînes latérales aminoalcoylées sur le noyau de la phénothiazine ou l'un de ses dérivés proches, nous greffons ces chaînes sur la molécule d'isoalloxazine. Le choix de l'isoalloxazine n'est pas dû à un effet du hasard, mais résulte de l'existence d'un complexe enzyme - substrat, dans le mécanisme d'action de la phénothiazine. En effet, d'après les recherches de BALESTRIERI, BERTI (13) et LABORIT (14), la chlorpromazine agirait en formant un complexe phénothiazine - flavine, et inhibe ainsi l'oxydation de la flavoprotéine

(FAD, FMN ou ferment jaune) par le cytochrome (15, 16) ou ferment respiratoire de Warburg.

Il nous apparaissait donc intéressant d'accentuer la ressemblance entre les phénothiazines et le coenzyme des flavines.

Nous avons adopté le plan suivant :

I - PHENOTHIAZINES.

A - TRAVAUX ANTERIEURS.

- Chaînes aminoalcoylées = phénothiazines classiques
- Quelques exceptions

B - TRAVAUX PERSONNELS.

1. Composés à chaîne latérale guanidine
2. Dérivés de la chloroacétylphénothiazine
   a) amine et complexe avec l'urotropine
   b) sels de Bunte
3. Caféylphénothiazines
4. Esters phosphoriques
5. Sulfite mixte

C - PHARMACOLOGIE.

II - ISOALLOXAZINES.

A - TRAVAUX ANTERIEURS (Antimalariques)

B - TRAVAUX PERSONNELS.

Synthèse des 4 isoalloxazines suivantes :

- diméthyl-7,8 (diméthylaminoéthyl)-10 isoalloxazine
- diméthyl-7,8 (diméthylaminopropyl)-10 isoalloxazine
- diméthyl-7,8 (pipéridinoéthyl)-10 isoalloxazine
- diméthyl-7,8 (morpholinoéthyl)-10 isoalloxazine

Discussion des spectres UV et IR

C - PHARMACOLOGIE.

III - CONCLUSION.

P A R T I E T H E O R I Q U E

PREMIERE PARTIE

P H E N O T H I A Z I N E S

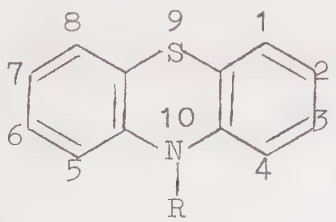
A - TRAVAUX ANTERIEURS.

Phénothiazines "classiques".

Comme nous l'avons dit précédemment les phénothiazines usuelles portent des chaînes latérales basiques en position 10* ; ces chaînes sont de nature variable.

Cependant le plus grand nombre de composés comporte deux ou trois maillons carbonés séparant l'azote du noyau et l'azote de la chaîne ; ce dernier est généralement disubstitué et peut faire partie d'un hétérocycle tel que la pyrrolidine, la pipéridine, la morpholine, la pipérazine. Les fonctions aminées ou les hétérocycles peuvent porter à leur tour des substituants divers.

* Dans le présent travail, nous utiliserons systématiquement la numérotation suivante (17) :



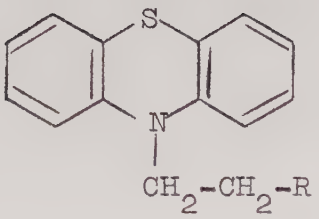
Il faut noter que le nombre de dérivés synthétisés est multiplié par les différentes possibilités de substitution du noyau, de préférence en position 3.

Le tableau I résume les principales substitutions réalisées.

Quelques exceptions - Phénothiazines à chaînes latérales autres qu'aminoalcoylées.

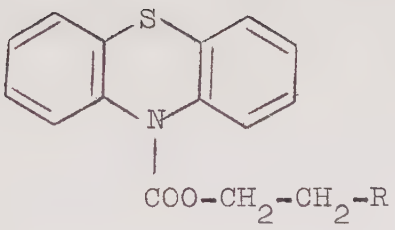
Bien que les phénothiazines à chaîne latérale aminoalcoylées constituent l'écrasante majorité des dérivés synthétisés, nous avons relevé un certain nombre de composés où l'atome d'azote dans la chaîne latérale n'est pas de règle, ou tout au moins ne constitue pas la caractéristique principale.

Généralement ces chaînes latérales diffèrent par l'introduction d'un atome de soufre, quelquefois associé à l'azote comme pour les (phénothiazinyl-10) N-N diméthylthiopropionamides préparées par NAKANISHI et ses collaborateurs (18, 19) ou encore pour les dérivés thiouréyl décrits par WINTHROP et DAVIS (20) ; le plus souvent, on trouve des fonctions thiol ou thioéther, c'est le cas en particulier des phénothiazines synthétisées par SCHMITT et ses collaborateurs (21), WINTHROP et DAVIS (20), BERNSTEIN et ROTHSTEIN (22).



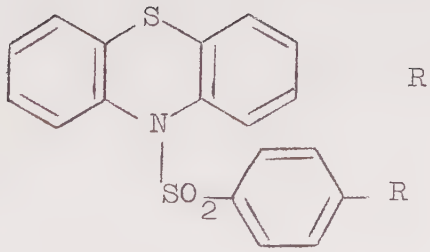
R = $-CSN(CH_3)(CH_3)$ (18, 19)

$-CH_2-SH$
$-CH_2-SCH_3$
$-CH_2-SC_2H_5$
$-CH_2-SC(=NH)-NH_2$ (20, 21)



R = $-SCH_3$
$-SC_2H_5$ (20)

$-SCH_2-CH_2-N(CH_3)(CH_3)$
$-SCH_2-CH_2-N(C_2H_5)(C_2H_5)$
$-SCH_2-CH_2-N(CH(CH_3)(CH_3))(CH(CH_3)(CH_3))$ (22)

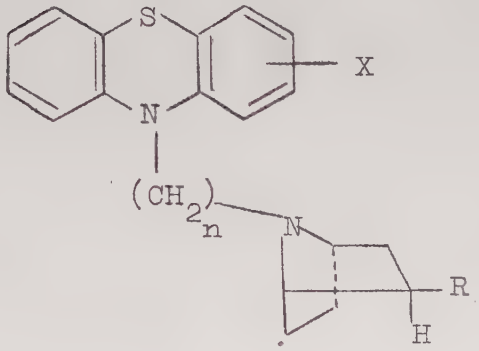


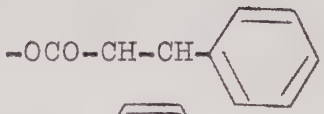
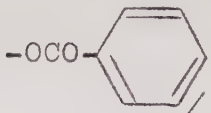
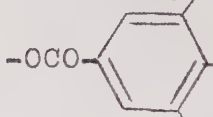
R = $-H$
$-CH_3$ (22 a)

$-NH_2$
$-NH-COCH_3$
$-NO_2$ (22)

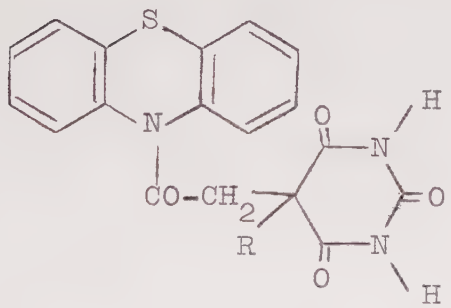
D'autres synthèses moins courantes consistent à greffer un groupement lui-même physiologiquement actif,

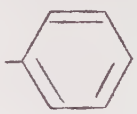
- tel le tropanol et ses dérivés (23, 24)



R = -H, -OH
-OCOCH$_3$
-OCO-CH-CH- 
-OCO- 
OCH$_3$
-OCO- 
OCH$_3$
OCH$_3$

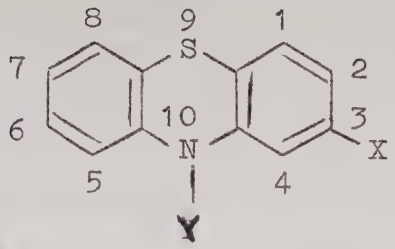
- ou différents acides barbituriques comme le firent CERBAI et ses collaborateurs en 1961 (25)



R = -CH$_3$
-C$_2$H$_5$
-(CH$_2$)$_3$-CH$_3$


A notre connaissance cependant l'idée du remplacement de la fonction amine de la chaîne par des groupements différents n'a jamais été la préoccupation principale d'une recherche.

C'est pourquoi nous nous sommes proposés de synthétiser des phénothiazines comportant sur la chaîne latérale un groupement guanidine, urotropine, diphénolique, thiosulfate, sulfite ou ester phosphorique.



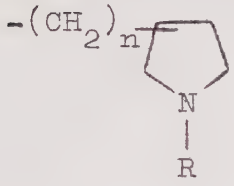
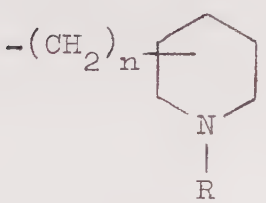
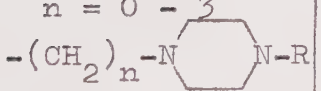
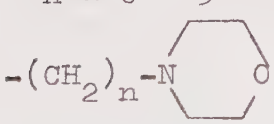
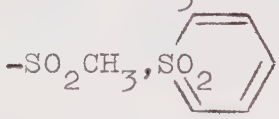
Y	X
$-(CH_2)_n-N\begin{matrix}R_1\\R_2\end{matrix}$ n = 2, 3, 4 R_1, R_2 = alcoyl $-(CH_2)_n-CH(R_3)-(CH_2)_m-N\begin{matrix}R_1\\R_2\end{matrix}$ n = 0 - 3 m = 0 - 3 R_3 = alcoyl, hydroxy  n = 0 - 3  n = 0 - 3  n = 0 - 3  n = 0 - 3 R = alcoyl ou CH_2-CH_2,OH ou $CO-(CH_2)_n-CH_3$ ou $CONH_2$ -COOR -COR R = reste basique du type diéthylaminoéthyl $-CH_2-CH_2-N\begin{matrix}C_2H_5\\C_2H_5\end{matrix}$	-H $-CH_3, C_2H_5, (CH_2)_n-CH_3$ -OH, CHOH $-OCH_3$, OC_2H_5 $-SCH_3$, SC_2H_5 -Cl, Br, F, I $-COCH_3, COC_2H_5$ COC_3H_7 $CO(CH_2)_n-CH_3$ -CN $-CF_3$ $-SO_2N\begin{matrix}CH_3\\CH_3\end{matrix}$  $-SO_2CH_3$, SO_2 $-SO_2CF_3$ $-NO_2$ $-NH_2$ $-NH-CO-CH_3$

TABLEAU I : Chaînes latérales aminoalcoylées greffées usuellement sur les phénothiazines (12).

B - TRAVAUX PERSONNELS.

1. Composés à chaîne latérale guanidine.

La préparation de ces composés, (guanido-2 éthyl)-10 phénothiazine 6 et (guanido-3 propyl)-10 phénothiazine 9, se fait en plusieurs étapes, résumées dans les tableaux II et III.

Pour aboutir à la chaîne latérale, à fonction amine primaire (5 et 8) permettant la réaction avec le sulfate de la S-méthylisothiourée, nous avons utilisé deux voies d'accès différentes selon qu'il s'agit de la chaîne à 2 ou 3 maillons carbonés.

La fixation de la chaîne latérale à 2 atomes de carbone se fait à partir de la phénothiazine avec le phényllithium et du para-toluènesulfonate de β-chloro-éthyle 2 (synthétisé à partir de la chlorhydrine du glycol). Cette méthode est celle de CAUQUIL et ses collaborateurs (26), elle est décrite également par GILMAN et SHIRLEY (27).

L'amine primaire correspondante 5 est préparée selon un brevet de la société des Usines Chimiques Rhône-Poulenc (28) en passant par la (phtalimido-2 éthyl)-10 phénothiazine 4 qui est traitée par l'hydrate d'hydrazine. L'amine 5 est isolée sous forme de chlorhydrate.

La fixation de la chaîne latérale à trois atomes commence par la synthèse du phénothiazinyl-propionitrile 7 par cyanoéthylation. Cette méthode a été appliquée à la phénothiazine par SMITH (29). Il suffit ensuite de réduire le nitrile par l'hydrure de lithium aluminium (28, 30).

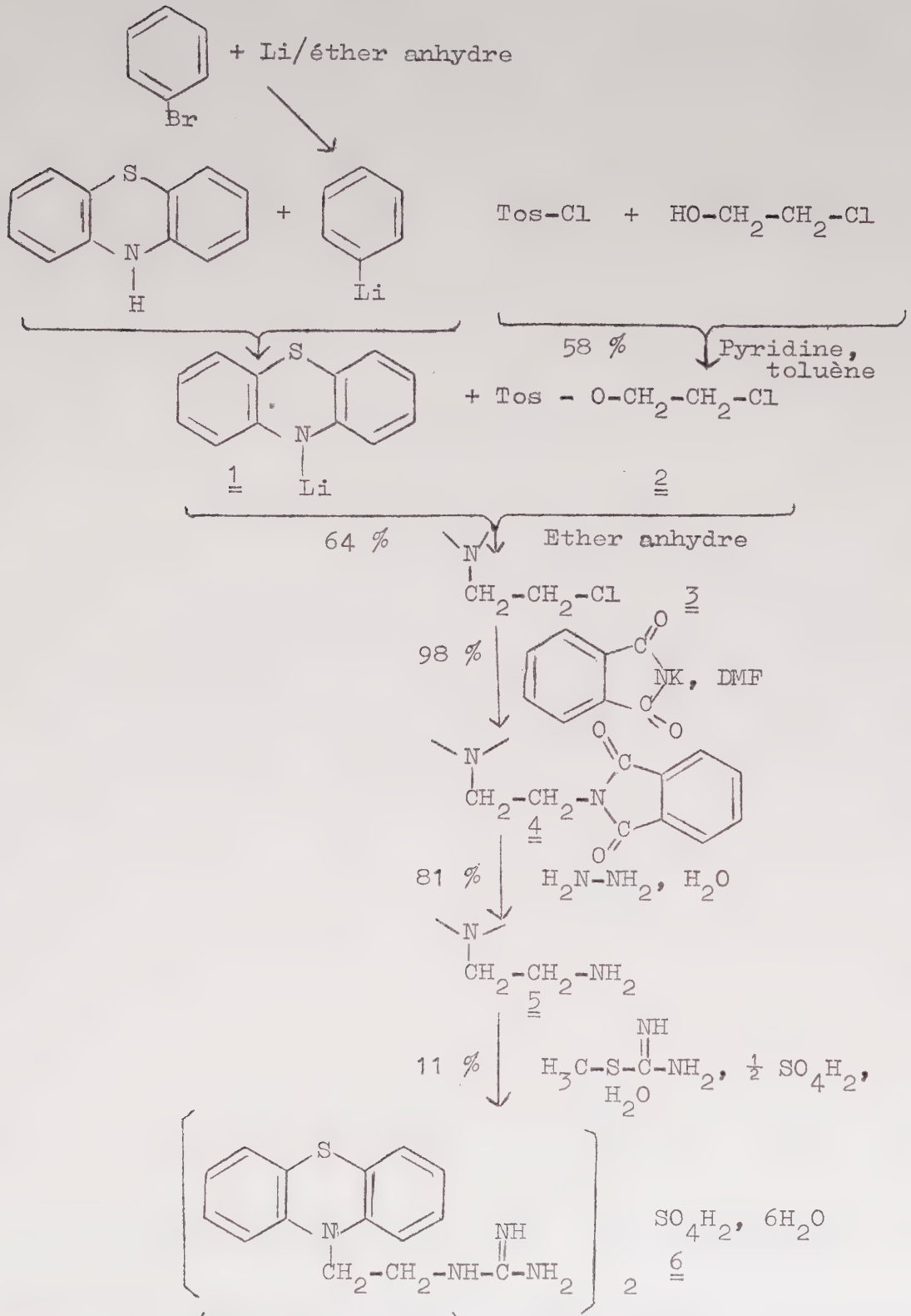


TABLEAU II : (guanido-2 éthyl)-10 phénothiazine

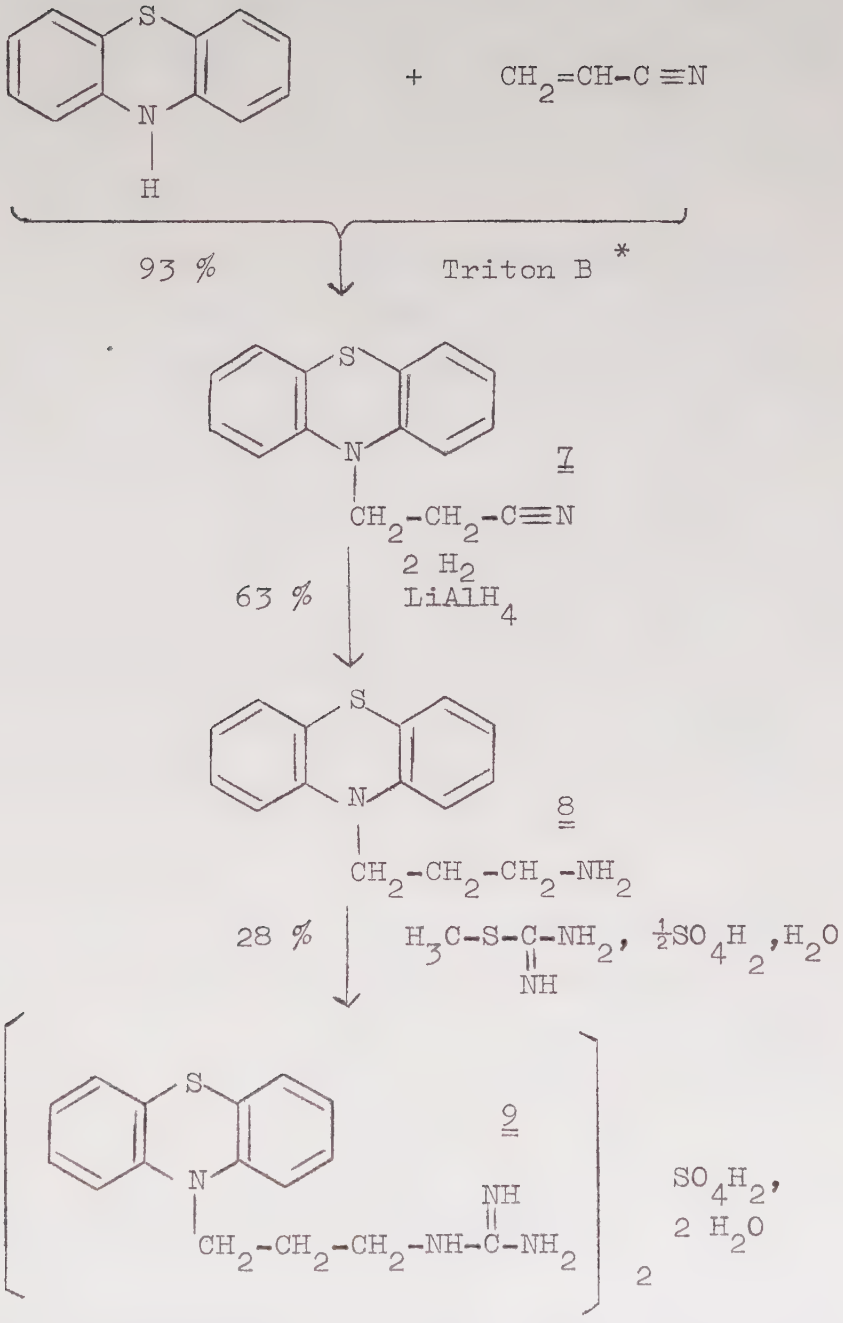


TABLEAU III : (guanido-3 propyl)-10 phénothiazine

(*) hydroxyde de benzyltriméthylammonium

Puis, dans les deux cas, le groupement guanidine est introduit par action du sulfate de la S-méthyl isothiourée, à chaud en milieu aqueux, non homogène selon MULL et ses collaborateurs (31). Les sulfates 6 et 9 obtenus sont cristallisés et leur pureté a été contrôlée par chromatographie sur couche mince. La réaction de SAKAGUCHI (32, 33), caractéristique du groupement guanidine, a été observée.

Les spectres IR présentent une large bande caractéristique du groupement guanidine à 3.300 cm^{-1}, une autre d'amine monosubstituée entre 1.660 et 1.630 cm^{-1}, centrée à 1.650 cm^{-1} (34) et à 1.110 cm^{-1} une bande due à l'ion sulfate (35).

Nous avions également essayé de synthétiser ces deux composés à groupement guanidine à partir de l'iodhydrate de la S-méthylthiourée (préparé selon LESPAGNOL (36)), au lieu d'employer le sulfate de la S-méthylisothiourée, ce qui semblerait plus logique, la réaction s'effectuant dans ce cas en milieu alcoolique, donc homogène. Mais nous n'avons pu isoler de produit à l'état cristallisé.

Pendant que nous mettions cette synthèse au point, BARRON et ses collaborateurs (37), dans un article traitant des agents hypotenseurs à groupement guanidine, publièrent une préparation similaire du sulfate de (guanido-3 propyl)-10 phénothiazine.

2. Dérivés de la chloroacétylphénothiazine.

La chloroacétyl-10 phénothiazine 10 synthétisée selon CUSIC (38) nous a servi de point de départ dans la préparation de deux groupes de composés : d'une part, un complexe avec l'urotropine et l'amine résultant de sa dégradation, d'autre part des sels de Bunte ou thiosulfates mixtes.

Complexe avec l'urotropine ou l'(hexaminoacétyl)-10 phénothiazine 11 et l'(aminoacétyl)-10 phénothiazine 12 (Tableau IV).

- Ce complexe a été facilement obtenu en faisant refluer dans du chloroforme des quantités équimoléculaires de chloroacétylphénothiazine 10 et d'hexaméthylènetétramine, selon la méthode de SOMMELET et DELEPINE (39, 40). Le chlorhydrate de l'(hexaminoacétyl)-10 phénothiazine 11 obtenu a les mêmes caractères que le produit décrit par MACHIE et MISRA (41) synthétisé dans des conditions analogues.

Son spectre IR, outre la bande d'absorption spécifique d'amide tertiaire à 1.670 cm^{-1}, présente les absorptions caractéristiques d'un sel d'ammonium quaternaire : une large bande dédoublée à 3.525 et 3.350 cm^{-1} et deux bandes moins importantes à 1.415 et 1.395 cm^{-1}.

- L'amine correspondante - libérée par hydrolyse chlorhydrique - après extraction et purification, a été analysée sous forme de maléate acide 12, bien cristallisé.

D'autres dérivés caractéristiques de la fonction amine primaire ont été préparés : picrate et phénylthiourée selon les techniques de CHERONIS et ENTRIKIN (42).

Le spectre IR de l'amine libre présente une large bande due à la fonction amine primaire libre à 3.400 cm^{-1}, une seconde à 1.590 cm^{-1}, près de la bande ν CO-N< conservée à 1.670 cm^{-1}.

Pour le maléate, le spectre est modifié et on observe une bande importante de $\nu NH_3^{\oplus}$ à 3.000 cm^{-1}.

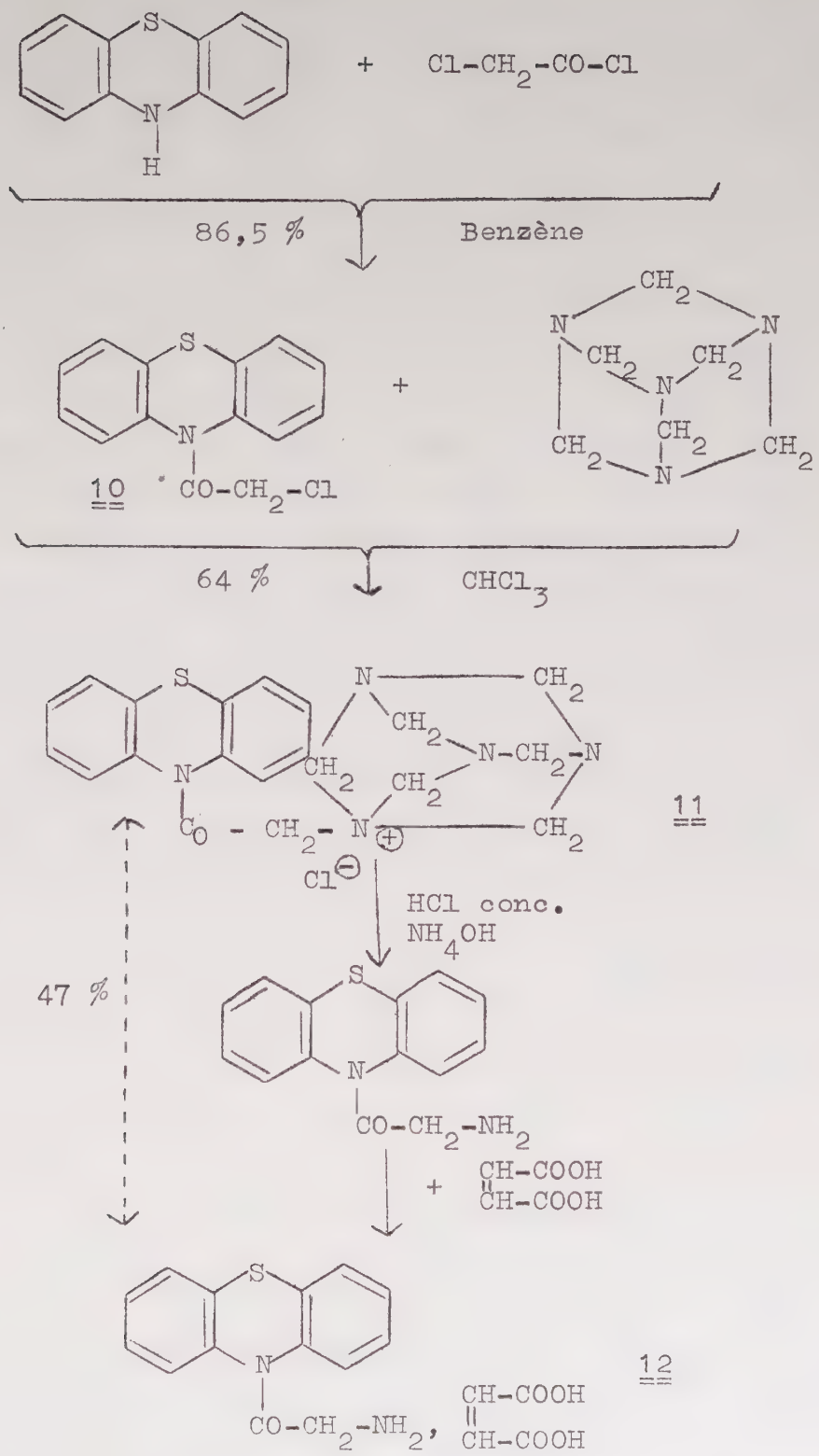


TABLEAU IV : (hexaminoacétyl)-10 phénothiazine
(aminoacétyl)-10 phénothiazine

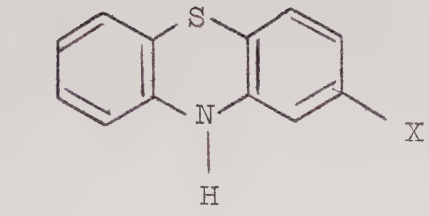
Sels de Bunte (Tableau V).

Les sels de Bunte qui sont des thiosulfates mixtes du type R - S - $\overset{\overset{O}{\uparrow}}{\underset{\underset{O}{\downarrow}}{S}}$ - ONa nous ont également intéressé. En effet, ils permettent de préparer des dérivés phénothiaziniques solubles dans l'eau et pouvant être considérés comme générateurs de fonctions thiols, par hydrolyse dans l'organisme, c'est-à-dire comme des réducteurs biologiques. Notons également l'utilisation de certains sels de Bunte comme radioprotecteurs (43, 44) et comme bactériostatiques associés au mercaptobenzothiazole (45, 46). Une mise au point très générale et qui nous a bien servi a été consacrée aux sels de Bunte par MILLIGAN et SWAN (47).

Les sels de Bunte de l'acétyl-10 phénothiazine 20 et de la chloro-3 acétyl-10 phénothiazine 23 ont été obtenus en traitant les chloroacétylphénothiazines correspondantes par du thiosulfate de sodium, à chaud dans un mélange hydroalcoolique adéquat, c'est-à-dire dans les conditions originelles de BUNTE (48).

Ce sont des produits purs, bien cristallisés, solubles dans l'eau, peu solubles dans les solvants organiques.

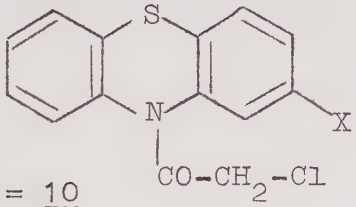
Le spectre IR de nos composés présente les bandes d'absorption indiquées par SIMON et KUNATH (49) : on retrouve en particulier une très forte bande entre 1.190 et 1.250 cm^{-1}, une autre intense à 1.040 cm^{-1}, une troisième faible à 980 cm^{-1} dues aux vibrations d'élongation νSO, une forte bande de vibrations de déformation δ SO à 650 cm^{-1} (résonance ν SS et δ SO).



+ $Cl-CH_2-CO-Cl$

(X = H ou Cl) .

86,5% Benzène

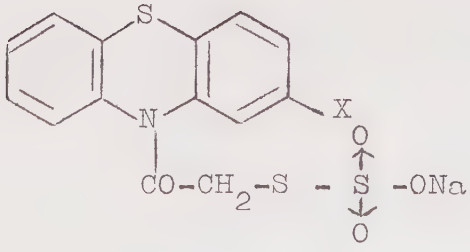


+ $S_2O_3Na_2$, $5\ H_2O$

X = H = 10

X = Cl = 21

70 % Eau/alcool



X = H = 22

X = Cl = 23

TABLEAU V : Thiosulfates mixtes ou sels de Bunte

3. Caféylphénothiazines (Tableau VI).

Parmi les autres fonctions capables d'exister en équilibre d'oxydoréduction, il nous a paru intéressant d'envisager le greffage d'un système ortho-diphénolique, tel que le pyrocatéchol au niveau de la fonction aminée habituelle. Il se trouve que nous disposions au laboratoire de quantités assez importantes d'un dérivé diphénolique de ce type : l'acide caféïque, dont les effets physiologiques en tant qu'inhibiteur de la DOPA-décarboxylase avaient retenu notre attention. Cet acide porte une chaîne à trois maillons carbonés et possède la structure du pyrocatéchol ; c'est la raison pour laquelle nous l'avons greffé sur les phénothiazines.

Dans un premier temps, nous avons essayé l'acylation directe de la phénothiazine par le chlorure de caféyle en portant à reflux en milieu benzénique dans les conditions décrites par CUSIC (38) à propos du greffage du chlorure de chloracétyle. Les mauvais rendements et le manque de pureté des produits obtenus nous ont incité à opérer un blocage préalable des hydroxyles phénoliques sous forme d'esters carboniques mixtes.

En opérant ainsi, les dérivés N-caféylés de la phénothiazine et de la chloro-3 phénothiazine nécessitent au départ la même matière première : le chlorure de l'acide dicarbéthoxy-3,4 caféïque. L'acide dicarbéthoxy-3,4 caféïque est préparé selon la méthode de FISCHER et ÖTKER (50) de même que le chlorure d'acide correspondant 13.

Ce dernier en solution benzénique, pendant un reflux de 20 heures, réagit avec la phénothiazine ou la chloro-3 phénothiazine pour donner l'amide correspondante : la dicarbéthoxy-3,4 caféyl-10 phénothiazine 14

ou la dicarbéthoxy-3,4 chloro-3 caféyl-10 phénothiazine 15. Les fonctions phénoliques libres dans l'acide caféique sont donc bloquées ici sous forme d'éthylcarbonates. Ce sont des produits bien cristallisés dont la pureté a été contrôlée par chromatographie en couche mince et analyse centésimale.

Le déblocage des fonctions éthylcarboniques conduit ensuite aux caféylphénothiazines proprement dites 16 et 17 : on opère en milieu alcalin (NaOH 2 N) en présence d'acétone et sous atmosphère d'azote. La caféylphénothiazine est précipitée par HCl 5 N, et après traitement se présente sous forme solide. Le produit est analysé, après purification, par des recristallisations successives et sa pureté vérifiée par chromatographie sur couche mince.

Les spectres IR de ces deux composés caféyl- et dicarbéthoxycaféylphénothiazines témoignent de la transformation subie :

- ils possèdent tous deux les bandes caractéristiques d'absorption de ν-C(=O)-N à 1.650 cm^{-1} et de la double liaison conjuguée ν-C=C-C(=O) à 1.600 cm^{-1}.

- par contre, pour les dicarbéthoxyphénothiazines, on observe une forte absorption des ν-C(=O)-O- à 1.775 cm^{-1}, qui disparaît pour les caféylphénothiazines et est remplacée par les bandes dues aux OH phénoliques libres à 3.300 cm^{-1} et 1.370 cm^{-1} principalement.

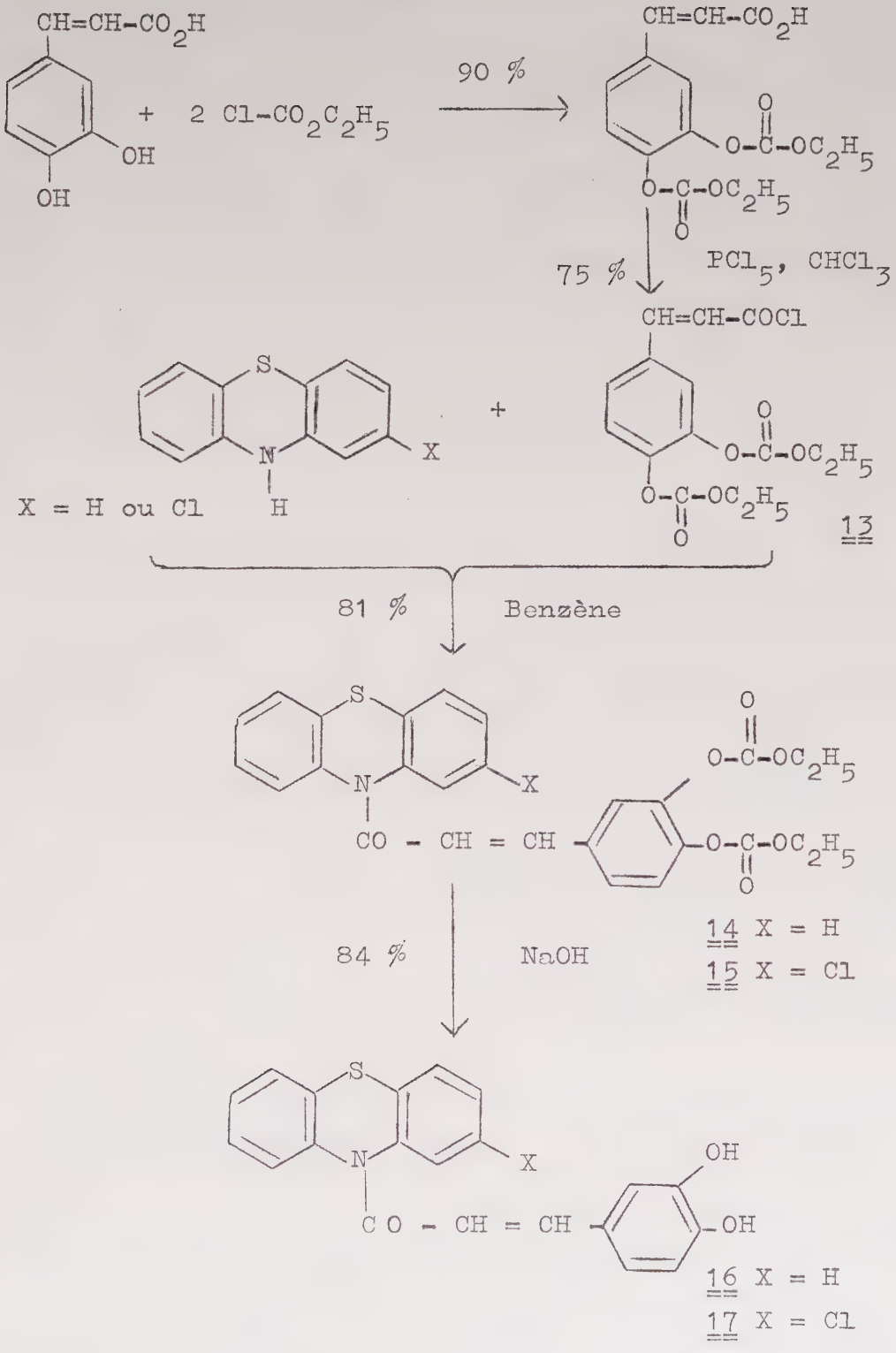


TABLEAU VI : Dérivés N-caféylés de la phénothiazine et de la chloro-3 phénothiazine

Essais de solubilisation des caféylphénothiazines (Tableau VII).

Pour l'étude pharmacologique, il est préférable de disposer de composés hydrosolubles. Les caféylphénothiazines étant insolubles dans l'eau, nous avons essayé de les solubiliser de trois manières différentes : mais aucune des méthodes employées n'a pu être retenue.

a) essai de préparation de la dimorpholinoéthyl-3,4 caféylphénothiazine 18 :

La caféylchloro-3 phénothiazine 17 sodée par de l'éthylate de sodium est chauffée à reflux avec du morpholinochloréthane - préparé extemporanément à partir de son chlorhydrate. Le résidu obtenu n'a pu être purifié, ni isolé sous forme de chlorhydrate. Il subsiste une gomme non identifiable.

b) essai de préparation de la dihydroxy-3,4 caféyl-chloro-3 phénothiazine 19 :

La caféylchloro-3 phénothiazine sodée est portée à reflux avec la chlorhydrine du glycérol. Un précipité jaune est obtenu en faible quantité, mais après recristallisation, les valeurs de l'analyse centésimale ne concordent pas avec celles du produit attendu.

c) essai de préparation du semi-succinate de la caféyl-chloro-3 phénothiazine 20 :

La condensation en milieu alcalin de la caféylchloro-3 phénothiazine avec l'anhydride succinique est possible. Le précipité recueilli est soluble dans une solution de CO_3HK. Mais la stabilité du semi-succinate est trop faible pour que cette préparation puisse être retenue.

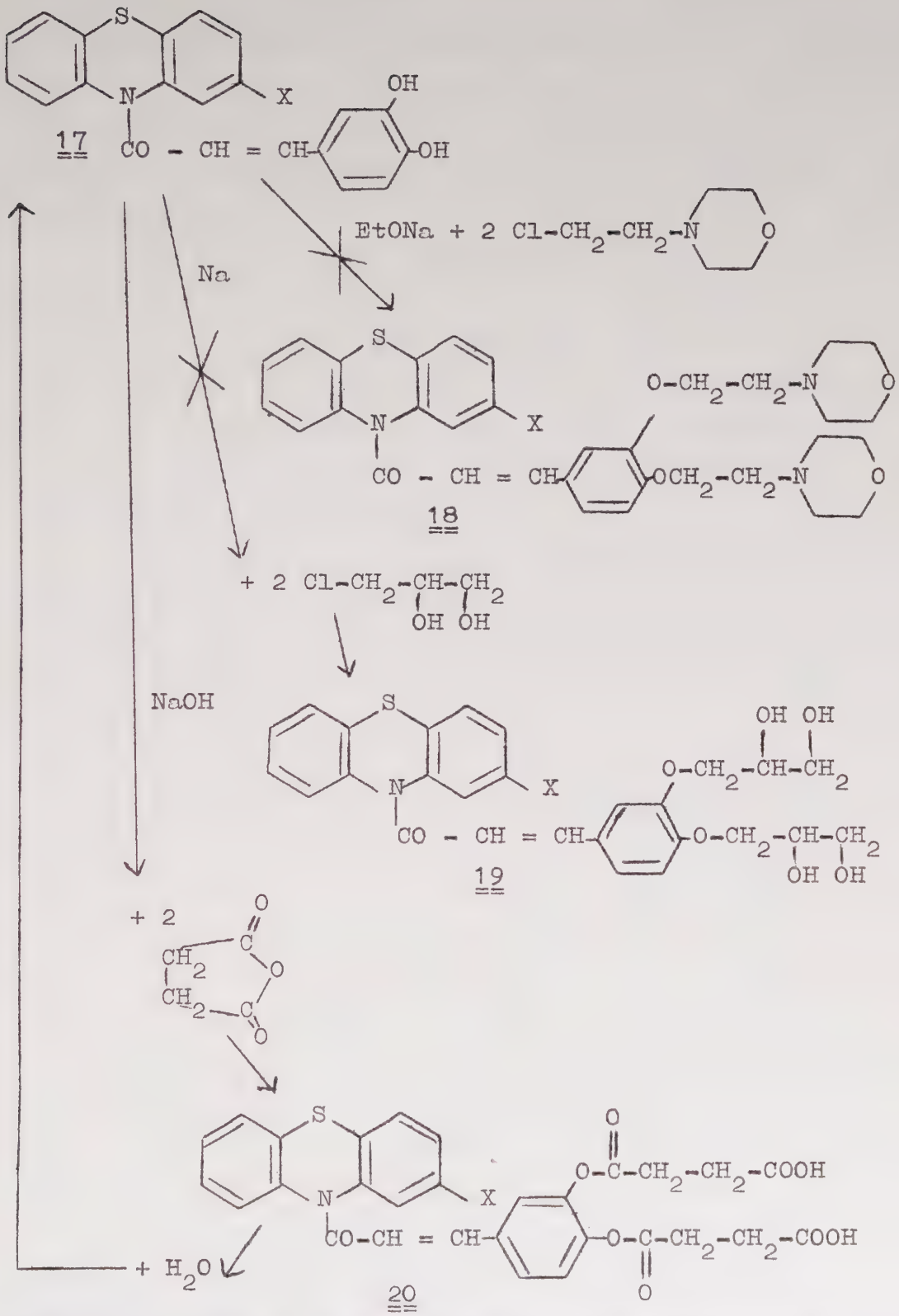


TABLEAU VII : Essais de solubilisation des caféylphénothiazines

4. Esters phosphoriques de phénothiazines (Tableau VIII).

Le remplacement de la chaîne latérale aminée par une chaîne à terminaison phosphorylée telle qu'un ester orthophosphorique nous paraissait intéressant à plusieurs titres.

En effet, le reste phosphorique ainsi introduit permet la solubilisation de la phénothiazine ; par ailleurs le phosphore est l'homologue supérieur de l'azote dans la classification des éléments (colonne V): enfin une phénothiazine à chaîne latérale phosphorylée ressemble plus au phosphate de la riboflavine qu'une phénothiazine à chaîne basique.

L'influence qu'exerce l'introduction d'un reste phosphorique sur une molécule et l'utilisation du reste phosphorique en tant que solubilisant ont été étudiées en détail par CHEYMOL, CHABRIER et CARAYON-GENTIL (51).

La préparation des esters phosphoriques nécessite d'abord celle des alcools correspondants. Pour ces derniers, la première étape est la cyanoéthylation de la phénothiazine et de la chloro-3 phénothiazine (52). La chaîne propionitrile greffée ainsi sur le noyau est hydrolysée en milieu alcalin méthanolique et l'acide (phénothiazinyl-10) propionique 27 est isolé par acidification. Après recristallisation, cet acide a les mêmes constantes que celles indiquées par SMITH (29). Le même procédé a été appliqué à la chloro-3 phénothiazine.

Les deux acides obtenus sont réduits par l'hydrure de lithium aluminium dans l'éther anhydre, méthode mentionnée par GODEFROY et WITTLE (30), ainsi

que DAHLBOM (53). L' (hydroxy-3 propyl)-10 phénothiazine 29 est un liquide très visqueux, sa pureté a été contrôlée par chromatographie sur couche mince, tandis que l' (hydroxy-3 propyl)-10 chloro-3 phénothiazine 30 se présente sous forme d'aiguilles violacées très fines.

Ces alcools traités par l'oxychlorure de phosphore en présence de pyridine à - 10° sont transformés en esters phosphoriques, méthode employée dans les brevets publiés par MIESCHER et MEYSTRE (54) et par la Société pour l'Industrie Chimique à Bâle (55). Dans notre cas, ces esters se présentent sous forme de gommes vertes, peu maniables. L'ester phosphorique du (phénothiazinyl)-10 propanol 31 est isolé sous forme de sel neutre de pipérazine 33. Le sel précipité, de couleur gris-bleu, est purifié par des recristallisations successives, sa pureté contrôlée par chromatographie sur couche mince et analyse centésimale.

Sa structure est confirmée par son spectre IR ; on observe les bandes de phosphates organiques alcoylés : une large bande entre 1.150 et 1.180 cm^{-1} et une seconde à 1.080 cm^{-1}, l'absorption de $\nu P = O$ est située à 1.240 cm^{-1}. Aux environs de 2.350 cm^{-1} on caractérise une bande très étalée de sel d'amine.

Pour l'ester phosphorique du (chloro-3 phénothiazinyl)-10 propanol, tous les essais d'isolement sous forme cristalline ont échoué.

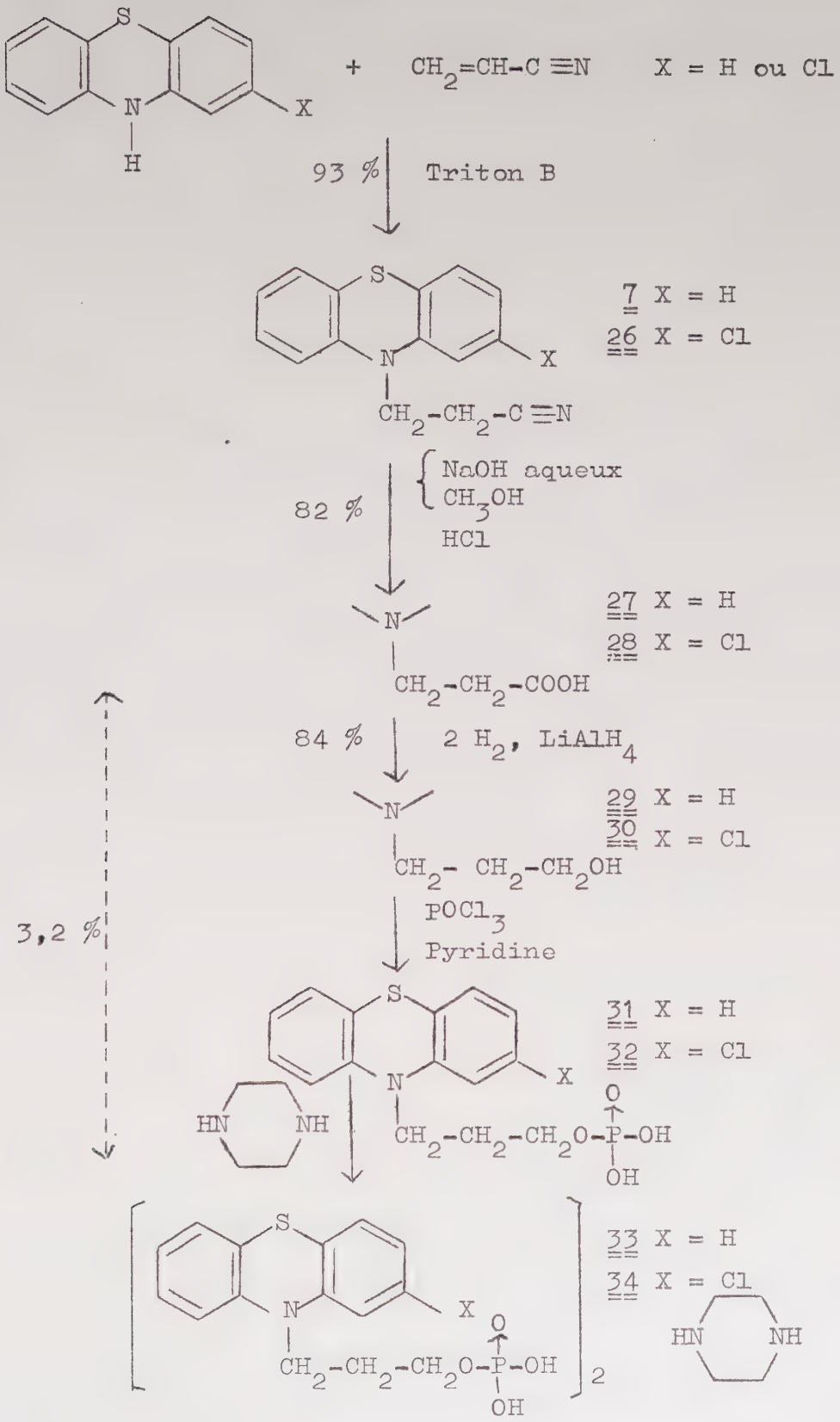


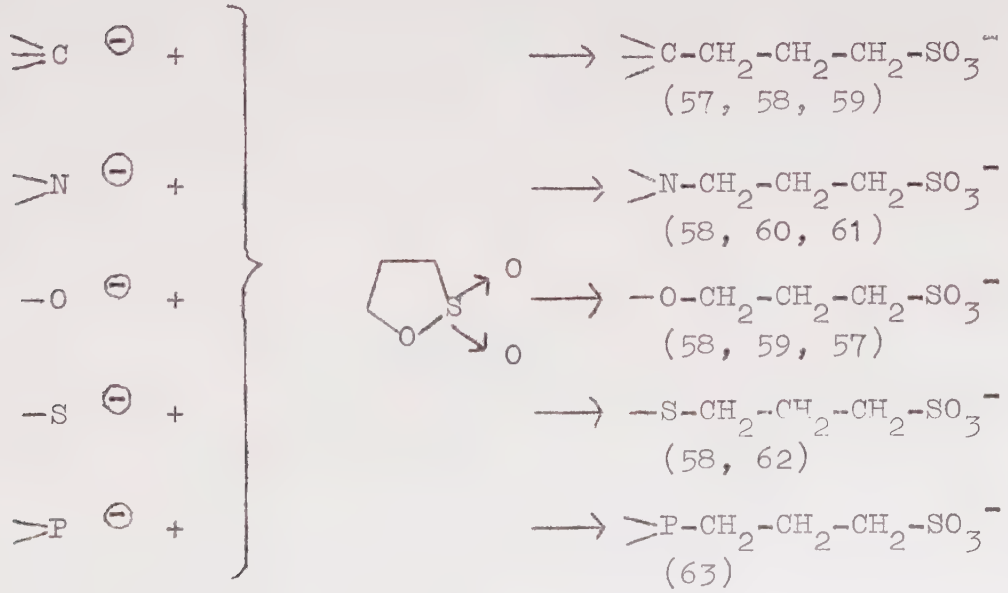
TABLEAU VIII : Ester phosphorique du (phénothiazinyl)-10 propanol

5. <u>Condensation de la phénothiazine avec la propane sultone</u> (Tableau IX).

De la même manière que nous avions greffé une chaîne latérale acide phosphorylée, nous avons envisagé la solubilisation par une chaîne latérale sulfonée.

La préparation de telles chaînes latérales est devenue facile depuis la commercialisation de sultones cycliques aliphatiques telles que la propane sultone qui est l'analogue soufré de la butyrolactone. Cette sultone est attaquée par n'importe quel anion correspondant à une molécule présentant un H acide et permet d'introduire ainsi la fonction acide propane sulfonique. Les exemples de la littérature sont nombreux et les rendements généralement bons : l'article de FISCHER (56) est un compte-rendu complet des plus récentes applications des propriétés de la propane sultone.

La réaction est toujours du type suivant :



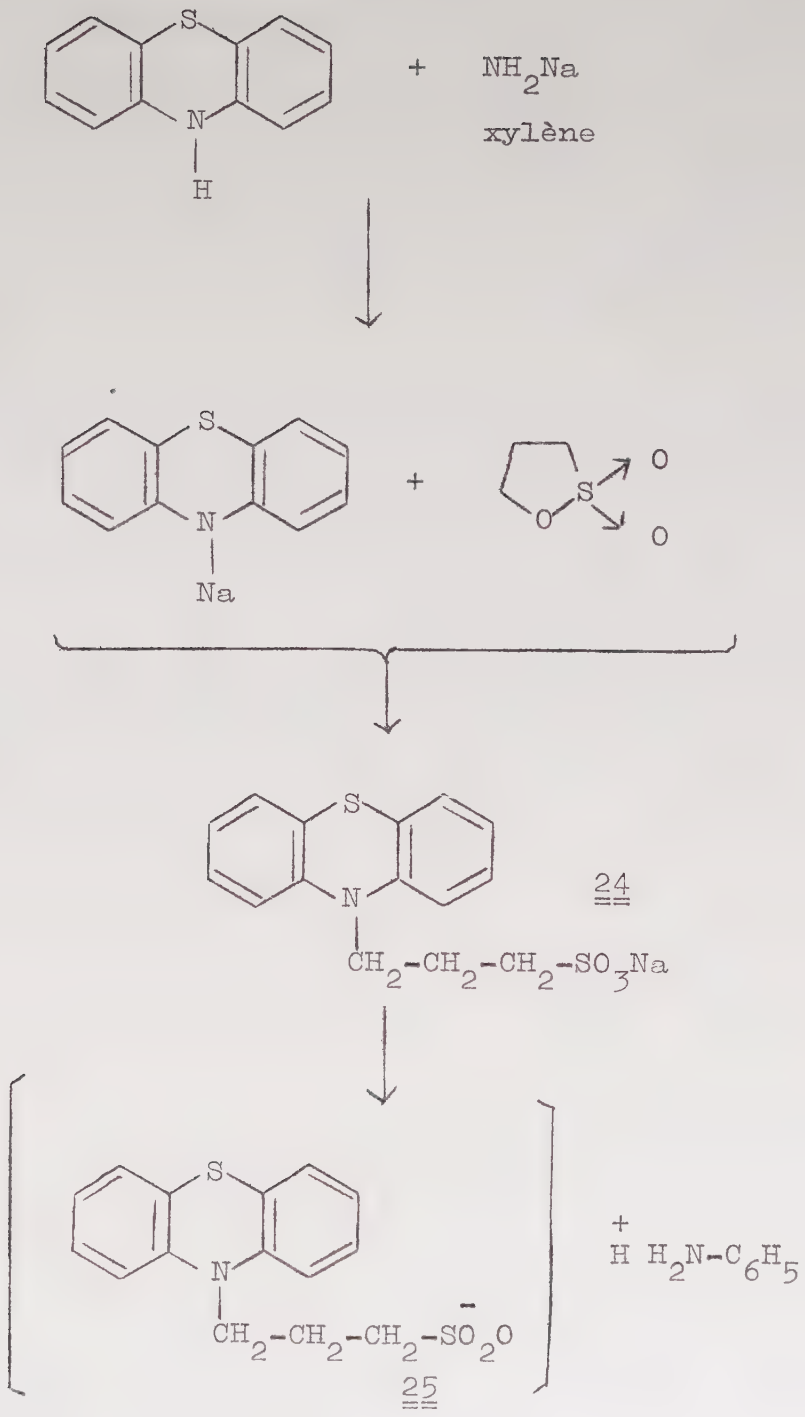


TABLEAU IX : Condensation de la phénothiazine avec la propane sultone : phénothiazinyl-propane-sulfonates

L'anion est généralement obtenu par action d'éthylate ou d'amidure de sodium.

Dans notre cas, la phénothiazine est sodée selon la méthode habituelle par l'amidure de sodium (26, 28, 64) au reflux dans du xylène sec. La propane sultone en solution dans le xylène est additionnée ensuite au milieu ; l'ébullition est maintenue encore trois heures.

En fin de réaction, le produit précipite sous forme de sel de sodium. Afin de le purifier, il est transformé en sel d'aniline (65) qui est analysé et dont la pureté est vérifiée par chromatographie sur couche mince.

Le spectre IR présente deux fortes bandes d'absorption caractéristiques des acides sulfoniques ou de leurs sels, situées à 1.050 et 1.180 nm.

C - PHARMACOLOGIE. *

Phénothiazines.

Les composés étudiés portent le numéro code pharmacologique suivant :

6 : C_5 ou Sg 42-64
9 : C_1 ou Sg 28-64
11 : C_2 ou Sg 31-64
12 : C_3 ou Sg 32-64
20 : C_4 ou Sg 34-64
23 : C_6 ou Sg 51-64
16 : C_7 ou Sg 52-64
17 : C_8 ou Sg 53-64

Les phénothiazines étudiées ont été comparées essentiellement au Largactil, dont les propriétés pharmacologiques sont bien connues.

Toxique par voie intrapéritonéale à des doses de 100 mg par kg à 150 mg/kg, avec apparition de propriétés narcotiques, le Largactil diminue fortement l'intérêt et l'activité motrice, provoque une passivité accompagnée de catatonie. La baisse de la réflectivité est consécutive à la perte du tonus et à l'effet sédatif de la drogue. De même, l'amélioration de la réactivité corticale est liée à cet état de tranquillisation. Enfin, c'est une drogue hypothermisante.

* Nous tenons à remercier le Docteur J. CAHN, Mlle M. HEROLD et leurs collaborateurs pour les essais pharmacologiques qu'ils ont effectués ainsi que pour leur aide efficace.

1) Pour les (guanidopropyl) 6 et (guanidoéthyl) 9 phénothiazines portant les numéros codes suivants, respectivement : C_1 ou Sg 28 et C_5 ou Sg 42, les résultats sont les suivants :

- Du point de vue de la toxicité : comparés au Largactil, ces produits sont plus toxiques (100 mg/kg) et la mortalité apparaît plus rapidement surtout par voie intrapéritonéale. La sédation est plus ou moins profonde selon le mode d'administration (voie sous cutanée ou intrapéritonéale, solubilisés dans l'eau acidulée ou propylène glycol). Le phénomène de narcose est uniquement observé avec le Largactil.

- Quant au comportement psychomoteur étudié chez le rat, les phénothiazines guanidylées provoquent un ralentissement psychomoteur, elles possèdent toutes les propriétés spécifiques des phénothiazines, cependant les effets psychosédatifs sont moins importants. Les seuls effets contradictoires sont l'hyperthermie, surtout enregistrée après administration par voie sous-cutanée de 25 mg/kg en solution acide qui pourrait être due à la fraction "guanidine" de la molécule et le maintien d'une réactivité corticale.

- Les propriétés tensionnelles par contre diffèrent sensiblement du Largactil : C_1 administré par voie intraveineuse ne provoque pas d'hypotension artérielle et semble posséder des propriétés sympatholytiques centrales et périphériques accompagnées d'un effet parasympathomimétique.

- Notons également que C_5 possède une action antihistaminique comparable ou même supérieure à la Mépyramine, 2-[(2-diméthylaminoéthyl) (p-méthoxybenzyl) amino] pyridine, tandis que l'action du C_1 est 100 fois plus faible.

2) L' (hexaminoacétyl)-10 phénothiazine 11 C_2 ou Sg 31-64 et le maléate acide de l'aminoacétyl-10 phénothiazine 12 C_3 ou Sg 32-64 :

Aux doses variant de 35 à 200 mg/kg par voie orale, ces produits provoquent un ralentissement de l'activité motrice du rat, celui-ci apparaît à la 45ème minute pour C_2, et à la 90ème minute pour C_3. Les rats semblent être plus hypotoniques après traitement au C_3. On note après administration de ces deux composés une assez forte piloérection et des tremblements importants dans le cas du C_2. Enfin une hypothermie est enregistrée.

Par contre avec ces deux composés on n'a jamais observé de variation de l'intérêt du rat et on n'a jamais noté ni négativisme, ni catalepsie qui caractérisent en général les phénothiazines.

L'activité antihistaminique n'est pas comparable aux autres phénothiazines, elle est beaucoup plus faible.

3) Pour les sels de Bunte 20 C_4 ou Sg 34-64 et 23 C_6 ou Sg 51-64 (chloro-3)

- l'activité sur le comportement psychomoteur est différente : le composé C_6 chloré en 3 est actif mais à doses plus importantes que celles du Largactil (50 mg/Kg I.P. au lieu de 5 mg/Kg pour le Largactil), C_4 par contre n'a pratiquement pas d'effet.

- l'action antihistaminique est très faible également : doses 5 à 10.000 fois supérieures à celles de la Mépyramine.

4) Les caféylphénothiazines 16 C_7 ou Sg 52-64 et 17 C_8 ou Sg 53-64, chlorées ou non sont inactives sur le comportement psychomoteur du rat.

Leur activité antihistaminique, comme celle des sels de Bunte est négligeable.

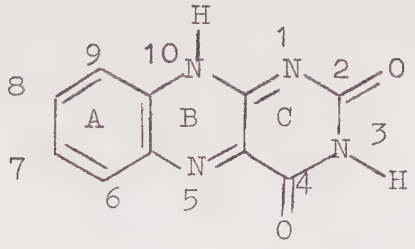
DEUXIEME PARTIE

I S O A L L O X A Z I N E S

A - TRAVAUX ANTERIEURS.

Comme nous l'avions mentionné plus haut, le mécanisme d'action de la phénothiazine serait dû à un complexe enzyme - substrat, plus précisément un complexe phénothiazine - flavine. Or les flavines constituent la partie essentielle des coenzymes du groupe d'oxydo-réduction que sont les flavoprotéines.

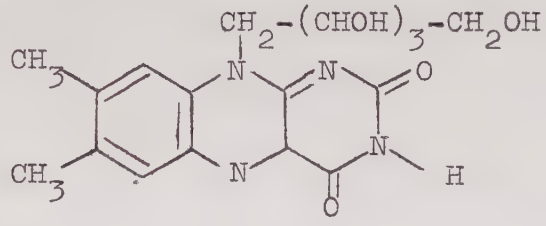
Elles dérivent toutes d'un même noyau, l'iso-alloxazine.



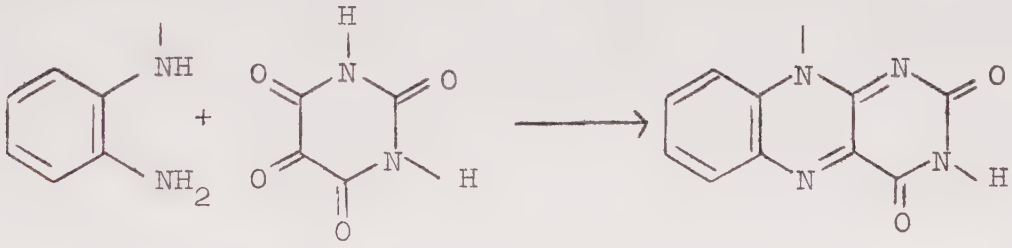
Le cycle A est un cycle benzénique qui se trouve uni par l'intermédiaire de deux atomes d'azote au cycle C, noyau hexagonal dérivé de la pyrimidine.

Dans le cas du dérivé le plus important, la riboflavine ou vitamine B_2 - appelée encore lactoflavine par suite de son extraction première du petit lait par BLYTHE, puis KUHN, GYÖRGY et WAGNER-JAUREGG (66, 67) - deux groupements méthyle sont substitués dans le noyau

benzénique au niveau des carbones 7 et 8. L'existence et la position de ces groupements méthyle ont une grande influence sur l'activité physiologique de la lactoflavine. L'azote en position 10 porte une chaîne latérale hydroxylée, dérivée d'un pentose, le D-ribose :



La vitamine B_2 fut synthétisée par KUHN et son école (68, 69, 70), ainsi que KARRER (71). Ces synthèses, analogues entre elles, mettent à profit la réaction entre les orthophénylène-diamines substituées et l'alloxane :



La riboflavine joue un rôle essentiel dans les systèmes diastasiques qui président aux oxydations : elle constitue en particulier une partie du coenzyme du ferment jaune de WARBURG ou F.M.N. (flavine mononucléotide) (72, 73, 74) ; ici la lactoflavine est unie à une molécule d'acide phosphorique qui estérifie la fonction alcool primaire de la chaine latérale hydroxylée et qui se combine d'autre part avec la protéine.

Acide phosphorique----------protéine

lactoflavine----------

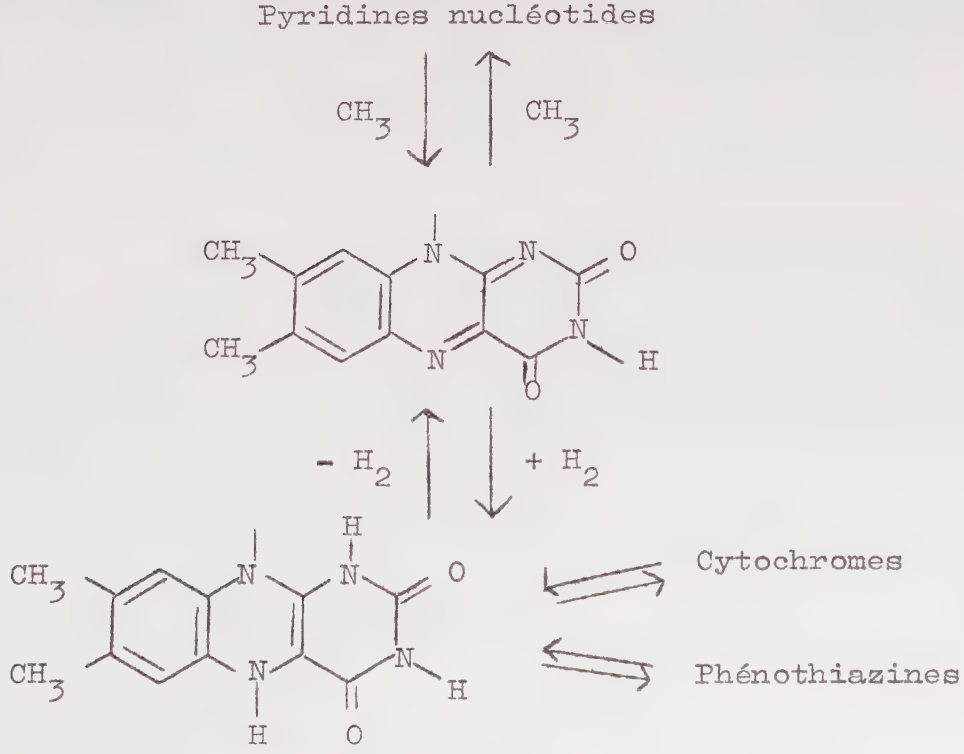
De plus, la vitamine B_2 constitue également une fraction essentielle du coenzyme de la D-acidaminodéhydrase ou F.A.D. (flavine adénine dinucléotide) qui répond au schéma suivant :

lactoflavine--------acide phosphorique

adénine----------ribose--------acide phosphorique

Le rôle primordial de l'ensemble F.M.N. et F.A.D. est de servir de lien entre deux autres systèmes d'oxydo-réduction biologiques, les pyridines nucléotides et les cytochromes.

Ils agissent toujours par réduction réversible du noyau isoalloxazine :



C'est à ce niveau qu'interviendraient les phénothiazines : elles constituent un système accepteur artificiel qui inhibe le transport d'hydrogène normalement dirigé vers les cytochromes (15,16).

Ce lien étroit nous a donc incité à synthétiser des diméthyl-7,8 isoalloxazines dans lesquelles la chaîne latérale ribityl ou ribitylphosphate serait remplacée par une chaîne latérale basique du type même de celles qui sont portées habituellement par les phénothiazines. Autrement dit, alors que dans le premier chapitre de notre travail, nous avions envisagé des analogues des phénothiazines, obtenus en maintenant constant le système tricyclique et en greffant des chaînes nouvelles, nous gardons ici les chaînes latérales habituelles, mais échangeons le système tricyclique de la phénothiazine contre celui de l'isoalloxazine. Plus particulièrement, nous avons remplacé la chaîne ribityl par une chaîne diméthylaminoéthyl, diméthylaminopropyl, morpholinoéthyl ou pipéridinoéthyl et avons étudié l'action de ces composés dans les domaines propres aux phénothiazines.

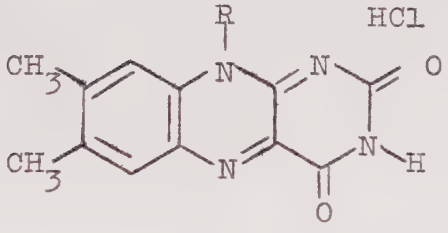
Notons que certains composés de ce genre avaient déjà été préparés et essayés sans succès comme antimalariques (75, 76, 77), (à cause de l'analogie avec l'atébrine), comme vermifuges (78) ou comme antimitotiques (79).

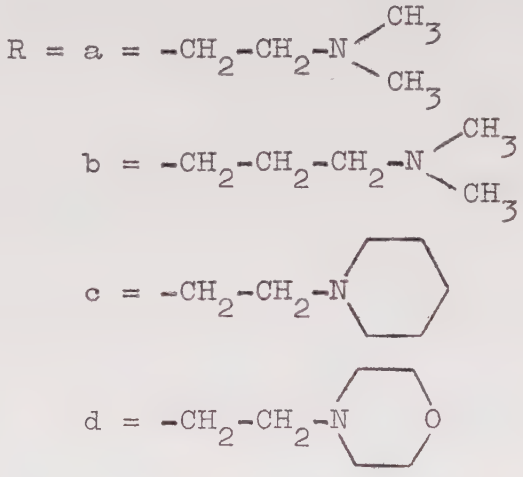
B - TRAVAUX PERSONNELS.

Nous avons préparé quatre dérivés de la diméthyl-7,8 isoalloxazine comportant en position 10 les chaînes aminoalcoylées suivantes :

a) β-diméthylaminoéthyl
b) diméthylaminopropyl
c) pipéridinoéthyl
d) morpholinoéthyl

Ces composés ont été isolés et étudiés sous forme de chlorhydrate.





Le principe de la synthèse est le même pour tous les dérivés. Nous nous sommes inspirés de la méthode de BURKETT (77).

Cette préparations est résumée dans le tableau X pour le chlorhydrate de la diméthyl-7,8 (β -diméthylaminoéthyl)-10 isoalloxazine 38.

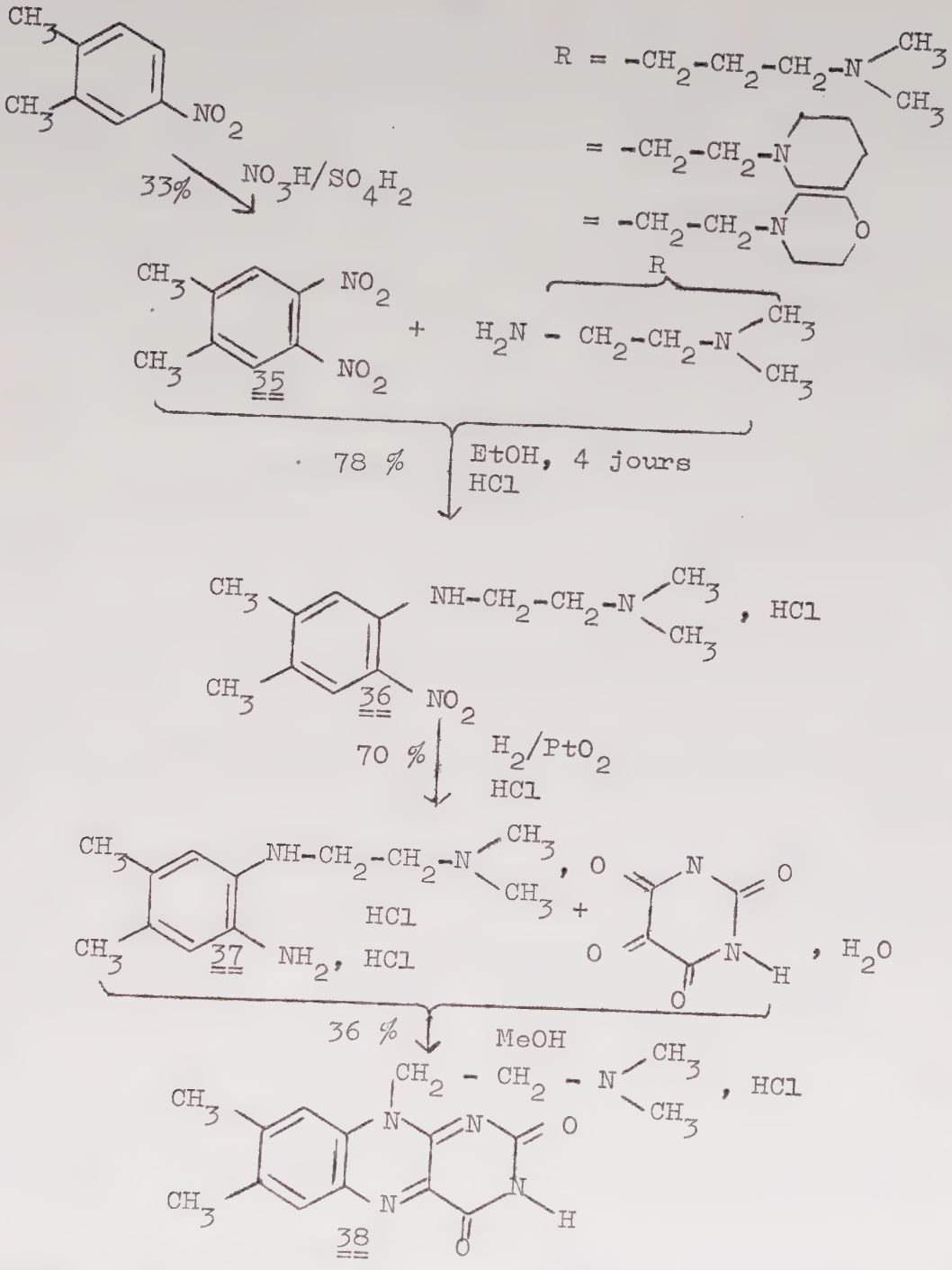


TABLEAU X : diméthyl-7,8 (diméthylaminoéthyl)-10 isoalloxazine 38
diméthyl-7,8 (diméthylaminopropyl)-10 isoalloxazine 39
diméthyl-7,8 (pipéridinoéthyl)-10 isoalloxazine 40
diméthyl-7,8 (morpholinoéthyl)-10 isoalloxazine 41

Nous partons du dinitro-4,5 o-xylène 35 préparé par nitration du nitro-4 o-xylène d'après la méthode de NOELTIG et THESMAN (80). Le dinitro-4,5 o-xylène 35 est condensé avec la β-diméthylamino-éthylamine, et le produit obtenu 36 (chlorhydrate du nitro-4 (β-diméthylaminoéthylamino)-5 o-xylène), après purification est réduit catalytiquement en amino-4 (β-diméthylaminoéthylamino)-5 o-xylène isolé sous forme de mono- ou dichlorhydrate 37.

Celui-ci est condensé avec l'hydrate d'alloxane ce qui nous conduit à l'isoalloxazine substituée désirée : le chlorhydrate de la diméthyl-7,8 (β-diméthylaminoéthyl)-10 isoalloxazine 38, précipité cristallin jaune vif. Les solutions aqueuses sont fluorescentes.

Etude du composé 38 et de ses intermédiaires de synthèse.

L'analyse centésimale et la chromatographie sur couche mince nous ont permis de vérifier la pureté de ces produits. Pour la chromatographie sur couche mince nous avons employé les solvants (BuOH - AcOH - H_2O : 4 - 5 - 1) utilisés pour la chromatographie sur papier par DALGLIESH (81). Les différents produits ont des Rf distincts et l'isoalloxazine 38 (Rf 0,10) diffère nettement de la riboflavine (Rf 0,50) employée à titre de comparaison.

Pour les spectres UV, la similitude de 38 avec la riboflavine est pratiquement totale : nous observons, en solution alcoolique, les pics à 452 nm, 350 nm, 268 nm et 222 nm déjà mentionnés par WARBURG et CHRISTIAN (82).

Dans le spectre IR de l'isoalloxazine 38, on retrouve les bandes C = O et C = N du spectre de la riboflavine, c'est-à-dire deux bandes de $\rangle$C = O à 1.720 cm^{-1} et 1.630 cm^{-1} et une bande de $\rangle$C = N à 1.570 cm^{-1}. Tandis que pour les intermédiaires de synthèse, nitro-4 (β-diméthylaminoéthylamino)-5 o-xylène 36 et amino-4 (β-diméthylaminoéthylamino)-5 o-xylène 37 les bandes caractéristiques de NO_2 sont présentes à 1.570 et 1.335 cm^{-1} pour 36, mais la différence avec le spectre du produit réduit 37 est peu sensible, bien que la réduction ait été effective et soit prouvée par chromatographie sur couche mince et analyse centésimale.

C - PHARMACOLOGIE.

Isoalloxazines.

Etude des composés N° 38 - 39 - 40 - 41.

Ces composés portent le numéro code pharmacologique suivant :

38 : C_{15} ou Sg 88-65
39 : C_{27} ou Sg 111-65
40 : C_{26} ou Sg 109-65
41 : C_{25} ou Sg 108-65

Ils ont été étudiés du point de vue pharmacologique essentiellement quant à leur action sur le système nerveux central : action sur le comportement, action dépressive ou antidépressive, action comparée à celle de l'imipramine.

Notons que les produits intermédiaires 36 et 37 n'ont aucune activité utilisable sur le comportement psychomoteur du petit animal par voie orale.

- Triage pharmacologique (C_{15}) :

Cette étude a été conduite sur la souris blanche mâle et le rat blanc mâle, en administrant le produit par voie orale.

Cette action a été jugée selon les critères suivants : activité motrice d'exploration, activité motrice de base, réflexe d'exploration, réflexe de redressement, réflexe d'équilibration.

Il en résulte que le seuil analgésique, les réflexes de redressement ou d'équilibration ne sont pas modifiés, par contre les réactions d'exploration et l'activité motrice sont diminuées chez la souris (600 mg/kg per os du composé C_{15}). Cette dose constitue cependant une dose prétoxique ou toxique pour cet animal.

Chez le rat, par contre, le C_{15} ne modifie pratiquement pas le comportement psychomoteur.

- Action sur le système nerveux autonome chez le lapin (C_{15} - C_{25} - C_{26} - C_{27}) :

Tandis que le C_{15}, administré à des doses variant de 5 à 20 mg/kg par I.V., s'est révélé comme un dépresseur de la conduction intracardiaque et un hypotenseur possédant des propriétés sympatholytiques mineures, les composés C_{25}, C_{26} et C_{27} ne possèdent aucune action pharmacologique qui puisse permettre une orientation clinique - ceci pour des doses allant jusqu'à 40 mg/kg par voie I.V. Des doses plus importantes (70 à 80 mg/kg I.V.) provoquent la mort de l'animal en trois minutes en bradypnée avec chute tensionnelle à 0.

- Action sur le comportement psychomoteur de la souris et du rat par voie orale (C_{15} - C_{25} - C_{26} - C_{27}) :

L'instinct chercheur et le réflexe d'exploration ne sont fortement diminués qu'aux doses toxiques, 600 à 800 mg/kg per os.

L'activité motrice basale pratiquement inchangée après l'administration de C_{15}, C_{25} ou C_{27} est nettement diminuée par une dose assez faible de C_{26} (100 mg/kg per os). Cependant cette activité sédative du C_{26} observée chez la souris n'a pas été retrouvée chez le rat.

Aucun de ces produits ne possède de propriétés analgésiques.

- Recherche d'une action éventuelle antidépressive "Imipramine-like" :

Il n'existe pas d'essai pharmacologique permettant de rendre compte d'une manière directe de l'effet antidépresseur d'un médicament. Cependant la pratique a montré que tous les antidépresseurs existant étaient caractérisés par deux propriétés pharmacologiques : antagonisme de l'effet dépressif de type réserpinique et synergie avec l'action hyperthermique de l'amphétamine. Ce sont donc ces deux épreuves qui ont été utilisées :

- Recherche d'une action éventuelle sur la sédation provoquée chez la souris par la tétrabenazine (drogue analogue à la réserpine) :

Administrés par voie orale à des doses variant de 2,20 mg/kg à 20 mg/kg, les composés C_{15}, C_{25}, C_{26} et C_{27} ne possèdent pas d'action antagoniste à l'égard de la sédation de type réserpénique, contrairement à l'imipramine.

- Recherche d'une action sur l'hyperthermie provoquée chez le rat par l'amphétamine par comparaison à l'imipramine :

L'imipramine provoque un renforcement des effets hyperthermisants de l'amphétamine, à la dose de 10 mg/kg par voie orale, mais aucun des composés étudiés dans les mêmes conditions ne semble avoir une action comparable, bien qu'un accroissement fugace de l'hyperthermie amphétaminique ait été noté.

P A R T I E E X P E R I M E N T A L E

INDICATIONS GENERALES.

Les points de fusion ont été mesurés sur un banc chauffant Kofler.

Les indices de réfraction ont été déterminés à l'aide d'un réfractomètre universel O.P.L.

La détermination des poids moléculaires a été effectuée par ébullioscopie dans l'acétone avec le semi-micro ébullioscope à thermistance de Gallenkamp.

Les spectres ultra-violets ont été déterminés avec le spectrophotomètre enregistreur Beckman.

Les spectres infra-rouges ont été obtenus avec un spectrophotomètre enregistreur Beckman IR 5.

Les microanalyses ont été effectuées au laboratoire de Chimie Organique de la Faculté de Pharmacie de Strasbourg.

Les chromatographies en couches minces (C.C.M.) ont été réalisées avec du Kieselgel Merck simple (révélation par MnO_4K dilué) ou fluorescent (HF 254).

PREMIERE PARTIE

D E R I V E S D E L A P H E N O T H I A Z I N E

I - COMPOSES A CHAÎNE LATERALE GUANIDINE.

A - PREPARATION DE LA (GUANIDO-2 ETHYL)-10 PHENOTHIAZINE (Tableau II page 11).

Etapes successives :

1°) β-chloroéthylphénothiazine (chloro-2 éthyl)-10 phénothiazine 3

2°) (amino-2 éthyl)-10 phénothiazine 5

3°) (guanido-2 éthyl)-10 phénothiazine 6

1°) β-chloroéthylphénothiazine d'après CAUQUIL (26), GILMAN et SHIRLEY (27).

a) Paratoluène sulfonate de β-chloroéthyle 2 :

- préparation :

Dans une fiole conique d'un litre, on place 80,52 g (66,9 ml, 1 mole) de chloro-2 éthanol, 50 ml de toluène et 118,5 g (111 ml, 1,5 mole) de pyridine (Note 1).

La fiole étant placée dans un bain de glace - sel, le chlorure de paratoluène-sulfonyle, 209,7 g (1,1 mole) préalablement dissous dans 200 ml de toluène sec en chauffant légèrement, est introduit à l'aide d'une ampoule à brome, en agitant et de façon à ce que la température ne dépasse pas 20°.

Après une nuit de contact à la température du laboratoire, le contenu de la fiole est versé dans un mélange d'HCl concentré (1,5 mole) et de glace. On décante la couche organique et la phase aqueuse est extraite encore deux fois au toluène. Les phases organiques réunies, lavées à l'eau, sont sèchées sur Cl_2Ca, le solvant est ensuite distillé sous pression réduite.

Le tosylate de β-chloroéthyle brut obtenu est distillé, $Eb_{0,05}$ = 138°, puis rectifié. On obtient 121 g d'une huile incolore, ce qui correspond à un rendement de 51 % (Note 2).

Notes - Note 1 : La pyridine commerciale est sèchée sur potasse après rectification.

Note 2 : La distillation se fait au bain d'alliage de Wood, en évitant toute surchauffe qui entraîne une décomposition du produit.

b) β-chloroéthylphénothiazine 3 :

- préparation :

Dans un ballon d'un litre, à trois tubulures, muni d'un réfrigérant et d'une ampoule à brome, équipés d'allonges à silicagel, et d'une arrivée d'azote, introduire 0,77 g de Li (0,1 atome + excès de 10 %) coupé en fines lamelles et 100 ml d'éther anhydre. En agitant sous atmosphère d'azote, ajouter 8,6 g (0,05 mole + 10 %

excès) de bromobenzène dilué dans le même volume d'éther. L'addition est règlée de façon à maintenir un reflux vigoureux. Le phényllithium ainsi obtenu a, en solution éthérée, une coloration rosée.

Après disparition complète du lithium, ajouter 10 g (0,05 mole) de phénothiazine (sèchée à l'étuve à 100°) en suspension dans de l'éther anhydre, en maintenant une constante agitation.

Le ballon est ensuite placé dans un mélange glace - sel et on fait couler en une ½ heure environ, le paratoluène-sulfonate de β-chloroéthyle (12 g, soit 0,05 mole) dilué dans de l'éther anhydre (50 ml) de façon à ce que la température ne dépasse pas 20°. L'agitation est maintenue pendant une heure. Puis le mélange est abandonné pendant une nuit à la température ambiante et sous azote.

Après ce temps, on hydrolyse avec de l'eau glacée et on extrait à l'éther.

Les solutions éthérées, sèchées sur du SO_4Mg anhydre, laissent après évaporation, un produit cristallin jaune pâle qui, recristallisé dans le méthanol, se présente sous forme d'aiguilles brillantes jaune clair. On obtient 8,46 g de produit, après des essais répétés ce qui correspond à un rendement de 64 %.

- constantes :

M = 261,77 F inst. = 98°

Analyse $C_{14}H_{12}N\ S\ Cl$:	Calc. % :	C 64,23	H 4,62	N 5,31
	Tr. % :	64,04	4,60	5,30

C.C.M.

a) (C_6H_6) : Rf = 0,95 (*)

b) (C_6H_6, MeOH, Et_3N, 50-50-3) : Rf = 0,92

2°) (amino-2 éthyl)-10 phénothiazine.

a) (phtalimido-2 éthyl)-10 phénothiazine 4 :

Dans un ballon de 100 ml, muni d'un réfrigérant à reflux, on porte à l'ébullition pendant 15 heures, 18,5 g (0,1 mole) de phtalimide de potassium (83) et 26,1 g (0,1 mole) de β-chloroéthylphénothiazine, dans 50 ml de diméthylformamide.

Le mélange, refroidi, est versé dans 300 ml d'eau. Une pâte jaune précipite, elle se prend en masse et peut être pulvérisée. Après filtration et lavage à l'eau, le précipité sec est recristallisé dans un mélange acétone - eau.

Les cristaux jaune vif de (phtalimido-2 éthyl)-10 phénothiazine fondent à 173-174°. Les 36,5 g obtenus correspondent à un rendement de 98 %.

b) (amino-2 éthyl)-10 phénothiazine (chlorhydrate) 5 :

- préparation :

Porter à reflux pendant 1 heure 11,6 g (0,3 mole) de (phtalimido-2 éthyl)-10 phénothiazine dans 100 ml d'alcool absolu avec 1,65 g d'hydrate d'hydrazine (à 98 %).

(*) Remarque : Chaque fois qu'un Rf chromatographique est indiqué pour un produit, cela sous-entend que ce composé est pur et ne donne qu'une tache unique.

Puis 10 ml d'acide chlorhydrique concentré (d = 1,19) sont ajoutés au mélange et le tout est porté une heure à reflux. Après refroidissement à 20°, le phtalylhydrazide est éliminé par filtration et la solution alcoolique est concentrée sous vide. Le résidu est repris par un minimum d'eau bouillante en présence de charbon végétal. On filtre à chaud et, par refroidissement, le chlorhydrate de l' (amino-2 éthyl)-10 phénothiazine cristallise en aiguilles gris rosé. En concentrant les eaux-mères on obtient un second jet de cristaux, soit au total 8,6 g de chlorhydrate cristallisé. Rendement : 81 %.

- constantes :

M = 278,79 F = 271°

Analyse $C_{14}H_{15}N_2S$ Cl : Calc. % : C 60,30 H 5,42 N 10,05
Tr. % : 58,37 5,46 10,35

C.C.M. (C_6H_6, MeOH, Et_3N : 50 - 50 - 3) Rf = 0,60

3°) (guanido-2 éthyl)-10 phénothiazine 6.

a) Extraction de l' (amino-2 éthyl)-10 phénothiazine à partir de son chlorhydrate :

Mettre en suspension dans 40 ml d'eau distillée 0,012 mole, soit 3,4 g de chlorhydrate de l' (amino-2 éthyl)-10 phénothiazine ; ajouter en agitant NH_4OH concentré jusqu'à pH alcalin. La base libérée est ensuite extraite par un mélange éther - acétate d'éthyle à parties égales. Les solutions organiques, sèchées sur SO_4Mg sont évaporées sous pression réduite : le résidu représente 0,01 mole, soit 2,4 g d'amine libre qui sera traitée immédiatement.

b) (guanido-2 éthyl)-10 phénothiazine (sulfate) :

- préparation :

A 2,4 g (0,01 mole) de la base obtenue ci-dessus on ajoute 0,01 mole (2,78 g) de sulfate de méthylisothiourée (52) et 25 ml d'eau. Ce mélange, non homogène, est chauffé à reflux pendant huit heures. Du méthylmercaptan d'odeur désagréable se dégage.

Après refroidissement, une partie du contenu du ballon prend un aspect cristallin blanc, mais une autre partie reste gommeuse. Le tout est épuisé par de l'eau bouillante ; des cristaux gris clair précipitent par refroidissement.

Ultérieurement on recristallise dans un mélange méthanol - eau à 50 %. Rendement : 11 % à partir du chlorhydrate d'amine. Cristaux gris bleuté, peu solubles à froid, solubles à chaud dans l'eau, le méthanol et l'acétone.

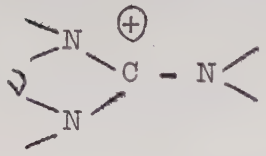
- constantes et propriétés :

M anhydre = 666,83 F inst. = 210° environ
hydraté = 774,92 (6 H_2O)
Analyse = anhydre (dessication à 100° pendant 16 heures)

$(C_{15}H_{16}N_4S)_2\ SO_4H_2$	Calc. % :	C 54,09	H 5,94	N 16,80
	Tr. % :	52,52	5,18	16,38

Réaction de SAKAGUCHI (33) caractéristique du groupement guanidylé : positive.
Détermination des molécules d'eau de cristallisation : dessication à 100° à poids constant : ⟶ 6 H_2O
C.C.M. (C_6H_6, MeOH, Et_3N :50 - 50 - 3) : Rf = 0,10

Spectre IR (KBr) :



: 3.300 cm^{-1}

ν C = N (amine monosubstituée) : 1.630 à 1.660 cm^{-1}
dédoublement à 1.650 cm^{-1}

ν SO_4 : 1.110 cm^{-1}

B - PREPARATION DE LA (GUANIDO-3 PROPYL)-10 PHENOTHIAZINE (Tableau III page 12).

1°) phénothiazinylpropionitrile 7

2°) (amino-3 propyl)-10 phénothiazine 8

3°) (guanido-3 propyl)-10 phénothiazine 9

1°) Phénothiazinylpropionitrile 7.

- préparation :

Dans une fiole conique de 250 ml, 20 g (0,1 mole) de phénothiazine sont additionnés de 33 ml (0,5 mole ou 26,5 g) d'acrylonitrile. En maintenant dans un bain de glace et en agitant, on ajoute avec précaution, 0,3 ml de solution aqueuse à 40 % d'hydroxyde de benzyltriméthylammonium (Triton B). La réaction est immédiate et violente (Note 1).

Le mélange qui s'est pris en masse est chauffé à reflux au bain-marie pendant une heure.

La masse cristalline obtenue par refroidissement est sèchée sous vide. Elle est recristallisée dans l'acétone, puis l'alcool absolu ou le méthanol bouillants. Rendement : 93 %.

Les fines aiguilles jaune pâle obtenues sont très solubles dans le benzène et l'acétone, peu solubles dans l'éther à froid. F inst. = 158-159°.

- constantes :

M = 252,32 F inst. = 158 - 159°

C.C.M. (C_6H_6, MeOH, Et_3N : 50 - 50 - 3) Rf = 0,80

Note 1 : En remplaçant le Triton B par de la soude à 33 %, la réaction n'est pas instantanée et les rendements sont très inférieurs (30 % environ) par suite de formation de résine.

2°) (amino-3 propyl)-10 phénothiazine (chlorhydrate) 8.

- préparation :

Le phénothiazinylpropionitrile étant peu soluble dans l'éther à froid, on le place dans un Soxhlet (12,6 g, 0,1 mole) où il est extrait par 250 ml d'éther anhydre contenant 4 g d'hydrure de lithium aluminium ($LiAlH_4$) pendant 72 heures.

Après ce temps, l'excès de $LiAlH_4$ est décomposé par 4 ml d'eau, additionnée lentement et en maintenant dans un bain de glace. L'amine est libérée par addition de 3 ml de NaOH à 20 %, puis 14 ml d'eau. Les sels minéraux sont éliminés par filtration.

Le produit visqueux jaune obtenu par évaporation de la fraction éthérée sèche est traité par de l'acide chlorhydrique dilué au demi. On observe la formation d'un précipité cristallin légèrement rose de chlorhydrate de l' (amino-3 propyl)-10 phénothiazine, insoluble dans le benzène, soluble dans l'eau à chaud. Après plusieurs recristallisations dans l'alcool, on obtient le produit pur avec un rendement de 63 %.

- constantes :

M = 292,82 F inst. = 230°

Analyse $C_{15}H_{16}N_2S$, ClH : Calc. % : C 61,52 H 5,85 N 9,57
Tr. % : 61,50 6,00 9,80
9,31

C.C.M. (C_6H_6, MeOH, Et_3N : 50 - 50 - 3) Rf = 0,40

3°) (guanido-3 propyl)-10 phénothiazine 9.

- préparation :

- Extraction de la base (amino-3 propyl)-10 phénothiazine à partir de son chlorhydrate :

Mettre en suspension 0,012 mole (3,5 g) de chlorhydrate dans 40 ml d'eau distillée et en agitant ajouter 1,5 à 2 ml de NH_4OH concentré ; la base libérée est extraite par de l'éther. Les fractions éthérées sèchées sur SO_4Mg anhydre sont évaporées sous pression réduite : on obtient 2,6 g (soit 0,01 mole) de base.

- Préparation du dérivé guanidylé :

A ces 2,6 g on ajoute 0,01 mole (2,8 g) de sulfate de méthylisothiourée et 10 ml d'eau. Ce mélange, non homogène est chauffé à reflux pendant huit heures (Note 1). Du méthylmercaptan d'odeur désagréable se dégage.

Après refroidissement et repos, le contenu du ballon cristallise. Ces cristaux blancs sont filtrés, sèchés et recristallisés dans le méthanol. Ils sont solubles dans l'eau à chaud où ils recristallisent par refroidissement lent.

- constantes et propriétés :

M = 730,9 (2 H_2O) F inst. = 115°

anhydre = 694,9

Analyse $(C_{16}H_{18}N_4S)_2$, H_2SO_4, 2 H_2O :

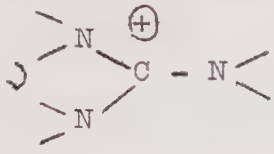
Calc. % : C	52,62	H 5,79	N 15,33
Tr. % :	52,89	5,70	15,35

Détermination des molécules d'eau de cristallisation par dessication à 100° à poids constant : ⟶ 2 H_2O.

Réaction de SAKAGUCHI : positive

C.C.M. (C_6H_6, MeOH, Et_3N : 50 - 50 - 3) Rf = 0,075

Spectre IR (KBr) :



: 3.300 cm^{-1}

↘ C = N (amine monosubstituée) : 1.630 à 1.660 cm^{-1}
dédoublement centré à 1.650 cm^{-1}

↘ SO_4 : 1.110 cm^{-1}

Note 1 : Pour effectuer la réaction en milieu alcoolique, donc homogène, il semblerait plus approprié d'employer l'iodhydrate de S-méthylisothiourée qui serait soluble dans ces conditions (36). Mais l'iodhydrate de la (guanido-3 propyl)-10 phénothiazine n'a pas été obtenu à l'état cristallisé.

II - DERIVES DE LA CHLOROACETYLPHENOTHIAZINE.

A - PREPARATION DE L'(HEXAMINOACETYL)-10 PHENOTHIAZINE 11 (Tableau IV page 15).

1°) (chloroacétyl)-10 phénothiazine 10 selon CUSIC (38).

Dans un ballon de 250 ml, muni d'un réfrigérant à reflux, introduire 0,1 mole de phénothiazine (19,9 g) et 0,1 mole (11,3 g, 7,5 ml) de chlorure de chloracétyle dans 120 ml de benzène. Le mélange est chauffé à reflux pendant 10 heures, agité avec du charbon végétal Norit, puis filtré. Le solvant est évaporé sous pression réduite et le résidu solide recristallisé dans du benzène ou de l'alcool et lavé à l'hexane. Cristaux vert clair, rendement 86,5 %. F inst. = 114°.

2°) (hexaminoacétyl)-10 phénothiazine 11.

- préparation :

Un mélange équimoléculaire d'hexaméthylènetétramine (0,05 mole ou 7 g) et de (chloroacétyl)-10 phénothiazine (0,05 mole, 3,75 g) dans 100 ml de chloroforme est chauffé à reflux pendant 45 minutes. A chaud déjà, on observe la formation de fines aiguilles blanches. Après refroidissement, l'ensemble pris en masse est essoré, lavé au chloroforme, puis avec du benzène bouillant. Ces aiguilles blanches sont insolubles dans le chloroforme, le benzène, l'acétate d'éthyle et l'acétone. Solubles dans l'éthanol et le méthanol. Rendement : 64 %.

- constantes :

M = 415,94 F : se décompose entre 220 - 230°.

Analyse $C_{20}H_{22}ON_5SCl$: Calc. % : C 57,7 H 5,30 N 16,83
Tr. % : 55,89 5,32 17,26

Spectre IR (KBr) :

ν (NH_4 +) 3.525 - 3.350 cm^{-1}
δ (NH_4 +) 1.415 - 1.395 cm^{-1}
ν (-CO-N<) 1.670 cm^{-1}

B - PREPARATION DE L'(AMINOACETYL)-10 PHENOTHIAZINE
(Tableau IV page 15).

(aminoacétyl)-10 phénothiazine maléate acide 12.

- préparation :

Dans une fiole conique de 150 ml, dissoudre 10 g de complexe (hexaminoacétyl) dans 30 ml d'HCl concentré, au bain-marie. La solution rose obtenue est versée progressivement dans une solution diluée d'ammoniaque (60 ml NH_4OH + 125 ml eau distillée), placée dans un bain de glace. L'amine précipite sous forme de flocons blancs. On l'extrait à l'éther.

Elle est isolée sous forme de maléate : dissoudre 5,1 g d'amine brute obtenue après évaporation des solutions éthérées dans 20 ml d'alcool absolu, filtrer à chaud, puis additionner de 30 ml d'un mélange à parts égales de $CHCl_3$ et d'acétate d'éthyle. La solution jaune clair ainsi préparée est versée dans 2,3 g d'acide maléique, dissous à chaud dans 25 ml d'acétate d'éthyle. Après refroidissement les paillettes blanches obtenues sont recristallisées dans un mélange alcool absolu - $CHCl_3$ - acétate d'éthyle. Rendement : 47 %.

- constantes :

M = 372,39 F inst.= 226-230°.

Analyse $C_{18}H_{16}N_2O_5S$, Calc. % : C 58,05 H 4,33 N 7,52
Tr. % : 57,88 4,29 7,43

C.C.M. (C_6H_6, MeOH : 70 - 30) Rf = 0,65
(Phénothiazine : Rf = 0,925)

Spectre IR (KBr) :

ν ($R-NH_2$) : 3.400 cm^{-1}
δ (NH_2) : 1.590 cm^{-1}
ν ($-CON<$) : 1.670 cm^{-1}

- Picrate :

Un centième de mole d'amine dissous dans un minimum de méthanol est additionné de solutions saturée d'acide picrique dans le méthanol ; le mélange est chauffé à ébullition. Après refroidissement, des cristaux oranges se déposent le long des parois.

- Constantes :

M = 485,42 F inst. = 250°

Analyse $C_{20}H_{15}O_8N_5S$: Calc. % : C 49,48 H 3,11 N 14,43
Tr. % : 50,13 3,03 13,04

- Phénylthiourée :

Une solution alcoolique de 2/1000e de mole d'isothiocyanate de phényle (270 mg) (dans 2 ml d'alcool) est mélangée à 2,4/1000e de mole (0,5 g) d'amino-acétylphénothiazine. Le tout est porté à reflux pendant 10 minutes.

Après refroidissement, la phénylthiourée substituée précipite. La poudre crème obtenue est filtrée, lavée à l'alcool absolu, sèchée puis recristallisée dans un mélange de DMF et alcool absolu.

- constantes :

M = 391,50 F = 205°.

Analyse $C_{21}H_{17}ON_3S_2$: Calc. % : C 64,42 H 4,38 N 10,73
Tr. % : 63,50 4,42 10,70

C - SELS DE BUNTE A PARTIR DE LA CHLOROACETYL-10 PHENOTHIAZINE OU THIOSULFATE MIXTE DE Na ET DE L'ACETYL-10 PHENOTHIAZINE 22 (Tableau V page 17).

1°) (chloroacétyl)-10 phénothiazine 10.

Suivant le mode opératoire décrit plus haut (hexaminoacétyl phénothiazine) page 54.

2°) Thiosulfate mixte.

On porte à reflux pendant 6 heures 27,1 g (0,1 mole) de chloroacétyl-10 phénothiazine et 24,8 g (0,1 mole) de thiosulfate de Na, 5 H_2O, additionnés de 500 ml d'eau distillée et de 200 ml d'alcool à 95°. Le solvant est évaporé sous pression réduite et le résidu solide sec est lavé à l'acétone.

Recristallisation : Le précipité est épuisé par de l'alcool absolu bouillant à plusieurs reprises. La solution obtenue est additionnée de cinq fois son volume d'éther. Le sel de Bunte précipite en cristaux blancs, solubles dans l'eau et l'éthanol, insolubles dans l'acétone et l'éther.

- constantes :

M = 375,42 F = se décompose à 258° environ

Analyse $C_{14}H_{10}O_4NS_3Na$: Calc.% : C 44,78 H 2,68 N 3,73
Tr. % : 43,76 2,67 3,82

Spectre IR (KBr) :

ν (S=O) : 1.190 - 1.250 cm^{-1}
1.040 cm^{-1}
980 cm^{-1}
δ (S=O) : 650 cm^{-1}

- Dérivés :

- Sel d'aniline :

Dans une fiole conique de 50 ml, mélanger 1 g de sel de Bunte, 1,2 ml d'aniline, 8 ml d'HCl 6 N et 20 ml d'eau. Chauffer à ébullition et filtrer immédiatement. Après refroidissement des paillettes blanches précipitent. Elles sont recristallisées dans l'eau acétique à 1 %.

M = 446,56 F = 150°.

Analyse $C_{20}H_{18}O_4N_2S_3$, 1 H_2O :

Calc. % : C 51,70 H 4,34 N 5,80 S 20,70

Tr. % : 51,83 4,38 6,03 20,40

L'acide correspondant est libéré en milieu acide (HCl), mais n'a pu être étudié, le produit étant trop hygroscopique.

D - SELS DE BUNTE A PARTIR DE LA CHLOROACETYL-10 CHLORO-3 PHENOTHIAZINE OU THIOSULFATE MIXTE DE Na ET D'ACETYL-10 CHLORO-3 PHENOTHIAZINE 23
(Tableau V page 17).

1°) (chloroacétyl)-10 chloro-3 phénothiazine 21.

Même mode opératoire que pour 10. F = 124°.

2°) Thiosulfate mixte 23.

- préparation :

On porte à reflux pendant 5 heures 31,0 g (0,1 mole) de chloroacétyl-10 chloro-3 phénothiazine et 24,8 g (0,1 mole) de thiosulfate Na 5 H_2O, additionnés de 250 ml d'eau et 250 ml d'alcool à 95°.

En procédant de la même manière que pour le produit 22 le sel de Bunte est obtenu avec un rendement de 70 %. Cristaux couleur crème, solubles dans l'eau et l'éthanol, insolubles dans l'acétone à froid et dans l'éther.

- constantes :

M = 409,87 F = se décompose aux environs de 258°.

Spectre IR (KBr) :

λ SO : 1.190 - 1.250 cm^{-1}
1.040 cm^{-1}
980 cm^{-1}
$\int$ SO : 650 cm^{-1}

- Sel d'aniline :

Poudre blanche, recristallisée dans l'eau acétique à 1 %.

M = 481,02 F = 218°.

Analyse $C_{20}H_{17}O_4N_2S_3Cl$, Calc. %: C 49,89 H 3,53 N 5,38
S 19,99
Tr. %: C 49,92 H 3,63 N 5,82
S 20,08

III - CAFEYLPHENOTHIAZINES (Tableau VI page 20).

A - PREPARATION DES DERIVES N-CAFEYLES DE LA PHENOTHIAZINE ET DE LA CHLORO-3 PHENOTHIAZINE.

1°) Chlorure de l'acide dicarbéthoxy-3,4 caféïque 13
2°) (Dicarbéthoxy-3,4 caféyl)-10 phénothiazine 14
3°) (Caféyl)-10 phénothiazine 16
4°) (Dicarbéthoxy-3,4 caféyl)-10 chloro-3 phénothiazine 15
5°) (Caféyl)-10 chloro-3 phénothiazine 17 .

1°) Chlorure de l'acide dicarbéthoxy-3,4 caféique 13 (50)

a) Acide dicarbéthoxy-3,4 caféïque :

- Mode opératoire :

Dans un réacteur en pyrex, dissoudre, sous atmosphère d'azote, 20 g (0,11 mole) d'acide caféique dans une quantité de soude 2 N correspondant exactement à 0,33 mole, soit 165 ml.

A la solution jaune obtenue, refroidie à - 5° et agitée vigoureusement, ajouter au moyen d'une ampoule à brome et en plusieurs fractions 26,4 g (23,2 ml ; 0,24 mole) de chloroformiate d'éthyle, en 30 à 40 minutes. Dans ces conditions, la température s'élève passagèrement, mais il est facile de l'abaisser à nouveau par une réfrigération efficace. Si la solution se prenait en masse, accélérer l'addition de chloroformiate d'éthyle pour provoquer à nouveau un échauffement.

Afin de rendre complète la réaction, ajouter une quantité supplémentaire de soude 2 N (41 ml) et de chloroformiate d'éthyle (6 ml). Agiter encore 15 minutes à - 5°.

Tout en maintenant le réacteur dans le bain de glace, acidifier la solution au moyen d'acide chlorhydrique au 1/2 ajouté goutte à goutte. Le mélange réactionnel rosit, il y a formation d'une mousse assez épaisse et abondante, puis l'acide dicarbéthoxycaféique apparaît sous forme d'une masse gommeuse blanc rosé.

Après addition d'un volume égal d'eau, l'agitation est continuée et peu à peu la masse gommeuse se transforme en un précipité pulvérulent qui est filtré, lavé à l'eau, puis essoré (Note). On obtient des cristaux blancs ou légèrement jaunâtres.

Recristallisation : Les cristaux précédents sont placés dans un ballon à distiller avec 150 ml de benzène. Par distillation lente de l'azéotrope benzène-eau on élimine toute l'eau contenue dans les cristaux. Lorsqu'il ne passe plus que du benzène pur, on arrête la distillation, filtre la solution résiduelle et la verse lentement dans trois fois son volume d'éther de pétrole en agitant. L'acide dicarbéthoxycaféique est obtenu ainsi sous forme de précipité cristallin blanc crème. Rendement : 90 %.

- constantes :

M = 324,48 F inst. = 134° (ramollit déjà à 115°)

Analyse $C_{15}H_{16}O_8$: Calc. % : C 55,55 H 4,97
Tr. % : 55,32 4,97

C.C.M. (C_6H_6, AcOEt, AcOH : 50 - 50 - 0,3) Rf = 0,27

Note : Selon la qualité de l'acide caféïque utilisé au départ, il arrive que l'acide dicarbéthoxy correspondant ne cristallise pas, mais reste sous forme de masse gommeuse. Dans un pareil cas, prélever cette masse telle quelle au moyen d'un agitateur, l'essorer grossièrement et la déssècher par distillation azéotropique avec du benzène selon le procédé indiqué à propos de la recristallisation (voir ci-dessus).

b) Chlorure de l'acide dicarbéthoxy-3,4 caféïque 13 :

- Mode opératoire :

Dans une fiole à vide de 250 ml (dont la tubulure latérale est provisoirement fermée par un tube en caoutchouc muni d'une pince de Mohr), introduire 5,92 g (0,02 mole) d'acide dicarbéthoxycaféïque sec et 12 ml de chloroforme sec. Après dissolution, ajouter 5 g (0,125 mole) de pentachlorure de phosphore pulvérisé Le mélange est agité et porté à 50°, la fiole étant surmontée d'un réfrigérant à reflux. Il se produit un dégagement de gaz chlorhydrique et progressivement le pentachlorure passe en solution.

Lorsque la réaction est terminée, remplacer le réfrigérant à reflux par un bouchon, relier la tubulure latérale à une trompe à vide et évaporer le chloroforme sous vide en ne dépassant pas 50-60° et en maintenant l'agitation. Le résidu cristallin jaune obtenu, est dissous dans un minimum de tétrachlorure de carbone sec en chauffant (il faut environ 5 ml de tétrachlorure). Après refroidissement, le chlorure d'acide se sépare sous forme d'aiguilles brillantes presque blanches qui sont recueillies par filtration sur Buchner et lavées avec de l'hexane. Rendement : 75 %.

- constantes :

M = 342,72 F inst. = 71°

$C_{15}H_{15}O_7Cl$

2°) (Dicarbéthoxy-3,4 caféyl)-10 phénothiazine 14.

- préparation :

Introduire dans un ballon de 50 ml, 3,6 g (0,01 mole) de chlorure de l'acide dicarbéthoxy-3,4 caféïque dissous dans 10 ml de benzène anhydre. Ajouter

2 g (0,01 mole) de phénothiazine. Porter à reflux pendant 20 heures. La durée du reflux a été mise au point en suivant l'évolution de la réaction par C.C.M.

Après ce temps, filtrer la solution et évaporer le benzène sous pression réduite. Le résidu verdâtre obtenu est dissous dans de l'alcool à chaud (environ 15 ml). Par refroidissement la (dicarbéthoxy-3,4 caféyl)-10 phénothiazine cristallise.

Après recristallisation dans un minimum d'alcool à 95° on obtient ainsi 4,1 g de cristaux blancs jaunâtres, insolubles dans l'eau, solubles dans l'acétone à froid, soit un rendement de 81 %.

- constantes :

M = 505,5 F = 138°

Analyse $C_{27}H_{23}O_7NS$: Calc. % : C 64,15 H 4,58 N 2,77
Tr. % : 63,87 4,26 2,94

C.C.M. (C_6H_6, AcOEt, AcOH : 50 - 50 - 0,3) Rf = 0,86

Spectre IR (KBr) :

- $\rangle$ C-O< (C=O) : 1.775 cm^{-1}
- $\rangle$ C-N< (C=O) : 1.650 cm^{-1}
- $\rangle$ C=C-C- (C=O) : 1.600 cm^{-1}

3°) Caféyl-10 phénothiazine 16.

- Mode opératoire :

Introduire dans un ballon tricol, 0,02 mole (10,1 g) de (dicarbéthoxy-3,4 caféyl) phénothiazine dissous dans 40 ml d'acétone. Maintenir sous atmosphère

d'azote, agiter et refroidir à l'aide d'un bain de glace. Ajouter au moyen d'une ampoule à brome 44 ml (0,088 mole, soit 10 % d'excès) de NaOH 2 N en maintenant la température inférieure à 20° C. La solution devient rouge orangé, il précipite du carbonate de sodium. Diluer avec 40 ml d'eau. Tout en assurant un balayage continu par de l'azote, agiter le mélange pendant 6 heures à 20° C.

Après ce temps, acidifier par 20 ml d'HCl 5 N (0,1 mole). La caféylphénothiazine précipite sous forme d'une masse brunâtre. Diluer avec un volume double d'eau pour compléter la précipitation. Abandonner à température ordinaire pendant environ 1 heure. Une partie du précipité reste gommeuse. Pour faciliter la cristallisation, décanter le surnageant et saturer la masse solide plusieurs fois avec de l'eau fraîche. Le produit obtenu est recristallisé dans un minimum d'acide acétique. Rendement : 80 %.

- constantes :

M = 361,40 F = se décompose à partir de 230°.

Analyse $C_{21}H_{15}O_3NS$: Calc. % : C 69,79 H 4,18 N 3,87
Tr. % : 68,86 4,20 3,82

C.C.M. (C_6H_6, AcOEt, AcOH : 50 - 50 - 0,3) Rf = 0,45

Spectre IR (KBr) :

- ν (-C(=O)-N<) : 1.650 cm^{-1}
- ν (-C=C-C(=O)-) : 1.600 cm^{-1}
- ν (-OH phén.) 3.300 cm^{-1}
  1.370 cm^{-1}

4°) (Dicarbéthoxy-3,4 caféyl)-10 chloro-3 phénothiazine 15.

- Mode opératoire :

Introduire dans un ballon de 50 ml, 3,4 g (0,01 mole) de chlorure de l'acide dicarbéthoxy-3,4 caféïque dissous dans 10 ml de benzène anhydre. Ajouter 2,34 g (0,01 mole) de chloro-3 phénothiazine. Porter à reflux pendant 32 heures.

Après ce temps, filtrer la solution et évaporer le benzène sous pression réduite. Le résidu est dissous dans de l'alcool à chaud, environ 30 ml. Par refroidissement la (dicarbéthoxy-3,4 caféyl)-10 chloro-3 phénothiazine cristallise. Après recristallisation dans l'alcool, on obtient 3,8 g de cristaux blancs, insolubles dans l'eau, solubles dans l'acétone, soit un rendement de 70 %.

- Constantes :

M = 539,97 F = 158°

Analyse $C_{27}H_{22}O_7NSCl$: Calc.% : C 60,05 H 4,29 N 2,59
Tr. % : 59,94 4,21 2,39

C.C.M. (C_6H_6, AcOEt, AcOH : 50 - 50 - 0,2) Rf = 0,85

Spectre IR (KBr) :

ν (C=O) : 1.775 cm^{-1}

ν (C-N<) : 1.650 cm^{-1}

ν (C=C-C=) : 1.600 cm^{-1}

5°) Caféyl-10 chloro-3 phénothiazine 17.

- Mode opératoire :

Introduire dans un ballon tricol, 0,02 mole (10,8 g) de (dicarbéthoxy-3,4 caféyl)-10 chloro-3 phénothiazine, dissous en tiédissant dans 140 ml d'acétone.

Refroidir le ballon dans un bain de glace et agiter en maintenant sous atmosphère d'azote. Ajouter au moyen d'une ampoule à brome 44 ml (0,088 mole, soit 10 % d'excès) de NaOH 2 N, la température de la solution étant maintenue inférieure à 20°.

La solution devient rouge orangé et du carbonate de sodium précipite. Diluer avec 40 ml d'eau. Puis agiter encore pendant 6 heures sous atmosphère d'azote et à 20°. Après ce temps, acidifier par 20 ml d'HCl 5 N (0,1 mole). La caféyl-10 chloro-3 phénothiazine précipite. Pour rendre cette précipitation complète, diluer avec un volume double d'eau. Abandonner à température ordinaire pendant environ 1 heure. Une partie du précipité reste gommeuse. Pour faciliter la cristallisation, décanter le surnageant et traiter la masse solide plusieurs fois avec de l'eau fraîche.

Le précipité est dissous dans le minimum d'acide acétique chaud pour le recristalliser. Cristaux fins de couleur crème. Rendement : 84 %.

- Constantes :

M = 395,85 F = 242°

Analyse $C_{21}H_{14}O_3NSCl$: Calc.% : C 63,71 H 3,56 N 3,54
Tr. % : 62,99 3,75 3,31

C.C.M. (C_6H_6, AcOEt, AcOH : 50 - 50 - 0,2) Rf = 0,45

Spectre IR (KBr) :

ν (-C(=O)-N<) : 1.650 cm^{-1}

ν (-C=C-C(=O)-) : 1.600 cm^{-1}

ν (-OH phénol.) : 3.300 cm^{-1}

1.370 cm^{-1}

B - ESSAIS DE SOLUBILISATION DES CAFEYLPHENOTHIAZINES (Tableau VII page 22).

1°) Dimorpholinoéthyl-3,4 caféyl chloro-3 phénothiazine 18.

- Formation du dérivé sodé de la caféylchloro-3 phénothiazine :

Ajouter à 0,005 mole (2 g) de caféyl-10 chloro-3 phénothiazine 17 et 15 ml d'alcool absolu de l'éthylate de sodium préparé avec 0,01 atome gramme (0,23 g) de Na dans 20 ml d'alcool absolu. On obtient un liquide brun.

- Préparation du morpholinochloréthane 18 :

Ajouter à 0,01 mole (1,86 g) de chlorhydrate de morpholinochloréthane et 20 ml d'alcool absolu de l'éthylate de sodium (0,23 g de Na dans 20 ml d'alcool absolu). Du chlorure de sodium précipite, mais il est inutile de le séparer pour la suite des opérations.

- Dimorpholinoéthyl-3,4 caféylchloro-3 phénothiazine :

Les deux solutions précédentes sont mélangées et portées à reflux pendant 6 heures. Filtrer pour éliminer le chlorure de sodium formé, puis évaporer l'alcool à sec. Reprendre le résidu par de l'alcool absolu, puis filtrer et évaporer une seconde fois.

Le résidu brun-noir obtenu est dissous dans 100 ml d'acide tartrique à 30 %. Extraire les neutres à l'éther. Alcaliniser la phase aqueuse par du carbonate de sodium. Il se forme un précipité qu'il n'est pas possible d'isoler par filtration. On l'extrait donc à l'éther.

Dans les solutions éthérées, sèchées sur SO_4Mg et filtrées, faire barboter de l'acide chlorhydrique gazeux. On n'isole que peu ou pas de produit, généralement sous forme de gomme non identifiable.

2°) Dihydroxypropyl-3,4 caféylchloro-3 phénothiazine 19.

Dans un ballon de 50 ml, introduire 10 ml d'alcool absolu et 0,01 atome gramme (0,23 g) de Na. Ajouter 0,005 mole (2 g) de caféyl-10 chloro-3 phénothiazine. Porter à reflux pendant 15 minutes.

Ajouter ensuite goutte à goutte, 0,01 mole (1,1 g) de chlorhydrine du glycérol. Porter à reflux pendant 2 heures, filtrer le chlorure de sodium formé, concentrer sous pression réduite. Un précipité jaune orangé se forme, filtrer, laver à l'acétate d'éthyle.

Pour le purifier, le précipité est dissous dans un minimum d'alcool absolu à chaud, cette solution, filtrée puis additionnée d'eau distillée en quantité suffisante pour amorcer la cristallisation. La quantité de cristaux jaunes brillants obtenue est très faible et les valeurs de l'analyse centésimale ne concordent pas avec celles du produit attendu.

3°) Semisuccinate de la caféyl-3,4 chloro-3 phénothiazine 20.

Introduire dans une fiole conique de 50 ml, 0,001 mole (0,4 g) de caféylchloro-3 phénothiazine et 1 ml de soude 2 N. Ajouter un glaçon, puis 0,003 mole (0,3 g) d'anhydride succinique. Boucher et agiter vigoureusement pendant environ 1/4 d'heure. Diluer avec de l'eau (le pH doit être de 7 environ). Acidifier, filtrer, laver.

Ajouter le précipité à une solution de 0,5 g de bicarbonate de K dissous dans 10 ml d'eau distillée. Le précipité se dissout. Filtrer très rapidement, puis acidifier. L'acide reprécipite (opérer très rapidement, car le sel de potassium s'hydrolyse). Filtrer, laver à l'eau distillée. Le semisuccinate formé n'est pas stable en milieu aqueux.

IV - ESTERS PHOSPHORIQUES DE PHENOTHIAZINES (Tableau VIII page 25).

A - ESTER PHOSPHORIQUE DU (PHENOTHIAZINYL)-10 PROPANOL.

1°) Phénothiazinyl propionitrile 7
2°) Acide (phénothiazinyl)-10 propionique 27
3°) (Hydroxy-3 propyl)-10 phénothiazine 29
4°) Sel de pipérazine de l'ester phosphorique du (phénothiazinyl)-10 propanol 33.

1°) Phénothiazinyl propionitrile 7.

Voir préparation plus haut page 50, cf guanidopropylphénothiazine.

2°) Acide (phénothiazinyl)-10 propionique 27 d'après SMITH (29).

- Mode opératoire :

Introduire dans un ballon de 500 ml, 25 g (0,1 mole) de phénothiazinyl-10 propionitrile, 25 g de pastilles de soude, 75 ml d'eau, puis 250 ml d'alcool méthylique. Chauffer à reflux pendant 15 heures.

Après refroidissement, le mélange est versé dans 750 ml d'eau glacée. Acidifier par HCl dilué au $\frac{1}{2}$. Le précipité gris volumineux obtenu est filtré, lavé à l'eau, puis sèché à l'étuve à 100°.

L'acide (phénothiazinyl)-10 propionique est recristallisé dans de l'alcool à 70°. On recueille 22,2 g d'aiguilles grises, brillantes, soit un rendement de 82 %. F inst. = 150° (Litt. F = 163°).

3°) (Hydroxy-3 propyl)-10 phénothiazine 29.

- Mode opératoire :

Dans un ballon à 2 tubulures, surmonté d'un réfrigérant à reflux (relié à une allonge à Cl_2Ca) et d'une ampoule à brome, introduire 3,35 g de $LiAlH_4$ dans 150 ml d'éther anhydre.

Chauffer à reflux, puis ajouter progressivement l'acide (13,5 g, soit 0,05 mole) en suspension dans l'éther anhydre. Puis maintenir l'ébullition pendant une heure et laisser reposer une nuit.

Après ce temps, refroidir le ballon dans un bain de glace et ajouter peu à peu en agitant 15 ml d'acétate d'éthyle, puis HCl N jusqu'à pH acide (100 ml environ).

Décanter la phase éthérée et extraire la solution aqueuse encore deux fois à l'éther. Laver les solutions éthérées réunies à l'eau distillée, les sècher sur SO_4Mg, puis évaporer le solvant sous pression réduite. Il subsiste un résidu brun clair visqueux.

Afin d'éliminer toute trace d'eau, dissoudre ce résidu dans 150 ml de benzène et distiller l'azéotrope benzène - eau lentement, puis évaporer le benzène pur sous pression réduite au bain-marie. Les 12 g d'un résidu très visqueux obtenus correspondant à un rendement de 84,2 %.

La C.C.M. nous a permis de constater que l'(hydroxy-3 propyl)-10 phénothiazine obtenue ainsi était pure.

C.C.M.

a) (C_6H_6) Rf = 0,14 acide Rf = 0,0

b) (MeOH, BuOH, H_2O : 3 - 5 - 1) Rf = 0,80

acide Rf = 0,60

4°) Sel de pipérazine de l'ester phosphorique du (phénothiazinyl)-10 propanol 33.

a) Ester phosphorique :

Dans une fiole conique de 150 ml, introduire 10,3 g (0,04 mole) d'(hydroxy-3 propyl)-10 phénothiazine 33. Ajouter environ 10 ml de benzène anhydre et 50 ml d'éther anhydre pour dissoudre cet alcool. Refroidir à - 10° C au moyen d'un bain de glace - sel.

D'autre part, dans une fiole conique de 50 ml, introduire 3,2 ml de pyridine sèche (0,04 mole), refroidir à - 10° C, puis ajouter 3,6 ml (0,04 mole , 6,12 g) d'oxychlorure de phosphore.

Verser le mélange pyridine - $POCl_3$ lentement dans la solution d'(hydroxy-3 propyl)-10 phénothiazine tout en agitant et en maintenant à - 10° C, il se forme une gomme vert sombre qui colle aux parois de la fiole.

Le mélange est alcalinisé en refroidissant par une solution aqueuse saturée de pipérazine. Les composés neutres sont extraits à l'éther.

Après acidification de la phase aqueuse par HCl N, on observe la formation d'une gomme de couleur variable qu'on laisse déposer. Ensuite décanter la phase aqueuse.

b) Sel de pipérazine :

La gomme obtenue est dissoute dans un mélange benzène - alcool méthylique à chaud. Après distillation du méthanol et de l'azéotrope benzène - eau, traiter la solution benzénique concentrée et anhydre d'ester phosphorique par un équivalent (1 mole de pipérazine pour 2 moles d'ester phosphorique) de pipérazine. Le sel précipite. Cette préparation est favorisée par l'addition d'éther.

Le produit obtenu, gris bleu, filtré et sèché, est recristallisé dans l'alcool à 95°.

A partir de 15 g d'acide 27 on obtient 1 g de sel de pipérazine 33, soit un rendement de 3,2 %.

- Constantes :

M = 760,79 F inst. = 218°

Analyse $(C_{15}H_{16}O_4NSP)_2\ C_4H_{10}N_2$:

Calc. % :	C 53,88	H 6,18	N 9,92
Tr. % :	53,37	6,32	9,61

C.C.M. (LeOH, BuOH, H_2O : 3 - 5 - 1) Rf = 0,44

Spectre IR (KBr)

- P-O-R ester phosphorique : 1.080 cm^{-1} et large bande 1.150 - 1.180 cm^{-1}
- P = O : 1.240 cm^{-1}
- NH^+ : 2.350 cm^{-1} (très large).

B - ESTER PHOSPHORIQUE DU (CHLORO-3 PHENOTHIAZINYL)-10 PROPANOL.

1°) Chloro-3 phénothiazinyl-10 propionitrile 26.

La préparation est identique à celle du nitrile 7, cependant la quantité d'acrylonitrile a été doublée, ce qui conduit aux proportions suivantes :

1 mole d'acrylonitrile pour 0,1 mole de chloro-3 phénothiazine.

Après traitement, le rendement atteint 97 %.

F inst. = 186°.

V - CONDENSATION DE LA PHENOTHIAZINE AVEC LA PROPANE SULTONE - SULFITE MIXTE DE Na ET DE LA PROPYL-10 PHENOTHIAZINE (Tableau IX page 27).

- Mode_opératoire :

Dans un ballon à 2 tubulures, 9,5 g (0,05 mole) de phénothiazine (sèchée à l'étuve à 100°) et 2,4 g (soit un excès de 20 %) d'amidure de Na sont portés à reflux pendant 4 heures dans 50 ml de xylène sec.

Après ce temps, par la tubulure latérale, à l'aide d'une ampoule à brome, ajouter progressivement 6 g (0,05 mole) de propane sultone dissous en tiédissant dans un minimum de xylène. Le mélange est chauffé à reflux pendant 3 heures.

Un précipité noir s'est formé. Après avoir décanté le xylène surnageant et lavé le précipité à l'éther, celui-ci est dissous dans l'eau et les neutres sont extraits à l'éther.

La phase aqueuse est évaporée à sec sous pression réduite. Le résidu pulvérulent beige obtenu est très soluble dans l'eau, soluble à chaud dans le méthanol.

Pour le purifier, le dissoudre dans du méthanol à chaud, filtrer et précipiter à l'éther. Le précipité obtenu beige, gonflé d'éther, est hygroscopique : une dessication immédiate et longue est nécessaire.
F = 270°.

- Dérivé :

L'analyse n'étant pas satisfaisante, le produit a été étudié sous forme de sulfonate d'aniline.

- Mode opératoire :

Dissoudre 500 mg de sel de sodium dans un minimum d'eau distillée. A cette solution, ajouter 600 mg (0,6 ml) d'aniline, 3 ml d'HCl 6 N et suffisamment d'eau pour avoir une solution limpide à l'ébullition. Décolorer au charbon, filtrer et refroidir. Les cristaux gris obtenus sont filtrés et recristallisés dans de l'eau acétique à 1 %.

- Constantes :

M = 414,54 F inst. = 192°

Analyse $C_{21}H_{22}O_3N_2S_2$: Calc.% : C 60,84 H 5,35 N 7,10
Tr. % : 60,20 5,24 6,76

C.C.M. (C_6H_6, MeOH : 2 - 1) Rf = 0,35
(phénothiazine Rf = 0,925)

Spectre IR (KBr) :

$\nu_s SO_2$: 1.180 cm^{-1}
$\nu_{as} SO_2$: 1.050 cm^{-1}

DEUXIEME PARTIE

D E R I V E S D E L ' I S O A L L O X A Z I N E

I - PREPARATION DE LA DIMETHYL-7,8 (β-DIMETHYLAMINO-ETHYL)-10 ISOALLOXAZINE (Tableau X page 37).

1°) Préparation du dinitro-4,5 o-xylène 35.

SELON NOELTIG et THESMAN (81).

2°) Condensation avec la diméthylaminoéthylamine - chlorhydrate du nitro-4 (β-diméthylaminoéthyl-amino)-5 o-xylène 36.

- Mode opératoire :

Dans un ballon de 50 ml, introduire 3 g (0,015 mole) de dinitro-4,5 o-xylène, 8 ml d'alcool absolu et 2,2 g (0,024 mole) de diméthylaminoéthylamine. Ce mélange est porté à reflux au bain d'alliage de Wood pendant 4 jours.

Après refroidissement le liquide brun rougeâtre obtenu, est versé dans 50 ml environ d'eau, puis acidifié par de l'acide chlorhydrique concentré. Les composés neutres qui n'ont pas réagi sont extraits à l'éther. La phase aqueuse est évaporée à sec sous pression réduite.

Les cristaux jaune orangé obtenus sont recristallisés dans le minimum d'alcool à 95°, ils sont sèchés à l'étuve à 100°. Rendement : 78 %.

- Constantes :

M = 273,75 F = 225°

Analyse $C_{12}H_{19}N_3O_2$, HCl : Calc.% : C 52,64 H 7,36 N 15,35
Tr. % : 52,53 7,58 15,20

C.C.M. (BuOH, AcOH, H_2O : 4 - 1 - 5) Rf = 0,37.

3°) Réduction catalytique en amino-4 (β-diméthylamino-éthylamino)-5 o-xylène.

- Mode opératoire :

Dissoudre 2,7 g (0,01 mole) du chlorhydrate précédent dans 30 ml de méthanol rectifié. Cette solution est soumise à l'hydrogénation catalytique sous pression atmosphérique en présence de 0,10 g d'oxyde de platine Adams.

Lorsque la quantité théorique d'hydrogène est absorbée, éliminer le catalyseur par filtration et évaporer le méthanol sous pression réduite. Après avoir repris le résidu par environ 30 ml de méthanol, évaporer une seconde fois à sec sous pression réduite.

Les cristaux brun clair obtenus sont recristallisés dans de l'alcool absolu. Par refroidissement le monochlorhydrate se présente sous forme d'aiguilles grises. Rendement : 69,4 %.

- Constantes :

M = 244,87 F = 181°

Analyse $C_{12}H_{21}N_3$, HCl : Calc.% : C 58,03 H 9,06 N 17,15
Tr. % : 57,80 9,13 17,38

C.C.M. (BuOH, AcOH, H_2O : 4 - 1 - 5) Rf = 0,67

Dichlorhydrate 37 :

Le chlorhydrate précédent est dissous dans 15 ml de méthanol. Faire barboter HCl gazeux jusqu'à saturation. Concentrer sous pression réduite : un précipité brun subsiste que l'on recueille par filtration et qui sert tel quel pour la préparation suivante. M = 280,33.

4°) Condensation avec l'alloxane - chlorhydrate de la diméthyl-7,8 (β-diméthylaminoéthyl)-10 isoalloxazine 38.

- Mode opératoire :

Dissoudre 0,01 mole (2,8 g) du dichlorhydrate 37 dans 30 ml de méthanol et additionner de 0,015 mole d'hydrate d'alloxane (Note). Chauffer à reflux pendant 30 minutes. Concentrer sous pression réduite.

Il se forme un précipité cristallin orange qui, après refroidissement est filtré et lavé à l'acétone. Après recristallisation dans l'eau - acétone, on obtient des cristaux oranges avec un rendement de 38 %.

- Constantes :

M = 349,81 F = 295°

Analyse $C_{16}H_{19}N_5O_2$,HCl : Calc.% : C 54,93 H 5,47 N 20,02
Tr. % : 55,01 5,42 19,46

C.C.M. (BuOH, AcOH, H_2O : 4 - 1 - 5) Rf = 0,10

Spectre IR (KBr) :

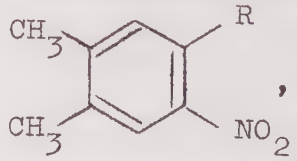
ν C=O : 1.720 cm^{-1}
1.630 cm^{-1}
ν C=N : 1.570 cm^{-1}

Spectre UV comparé avec celui de la riboflavine :
Quatre bandes : 452 nm, 350 nm, 268 nm et 222 nm.

Note - L'alloxane commerciale contient quatre molécules d'eau. Sèchée à l'étuve à 100°, on obtient le monohydrate employé.

II - PREPARATION DES ISOALLOXAZINES 39, 40 et 41.

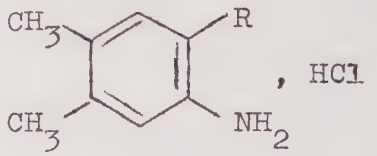
Leur préparation est superposable à celle de la diméthyl-7,8 (β-diméthylaminoéthyl)-10 isoalloxazine 38. Elle a été résumée dans les tableaux XI, XII et XIII.



, HCl

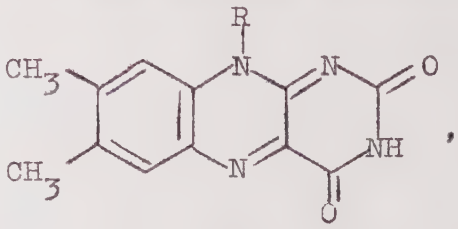
R	Durée du reflux	M	F cap.	Rdt %	Analyse	C %	H %	N %
Diméthyl-aminoéthyl	4 jours	273,75	225° (alcool à 95°)	78	Calc.	52,54	7,36	15,35
					Tr.	52,35	7,58	15,20
Diméthyl-aminopropyl	60 hres	287,79	198° (alcool isopropyl)	74	Calc. (1 H_2O)	51,05	7,91	13,74
					Tr.	50,94	7,94	13,87
Pipéridino-éthyl	20 hres	313,82	225° (alcool à 95°)	74,3	Calc.	57,18	7,78	13,39
					Tr.	56,77	7,68	13,33
Morpholino-éthyl	28 hres	315,80	225° (alcool absolu)	74,9	Calc.	53,24	7,02	13,30
					Tr.	52,61	7,05	12,88

TABLEAU XI - Alcoylamino-5 nitro-4 -o-xylènes.



R	M	F cap.	Rdt %		Analyse C %	H %	N %
Diméthyl-aminoéthyl	244,87	181°	69,4	Calc.	58,03	9,06	17,15
				Tr.	57,80	9,13	17,38
Diméthyl-aminopropyl	257,80	206°	70	Calc.	60,56	9,38	16,30
				Tr.	79,56	9,34	15,82
Pipéridino-éthyl	283,84	228°	45,8	Calc.	63,47	8,47	14,70
				Tr.	63,86	9,23	14,73
Morpholino-éthyl	285,81	240°	51,7	Calc.	58,83	8,47	14,70
				Tr.	58,86	8,51	14,42

TABLEAU XII - Alcoylamino-5 amino-4 -o-xylènes



, HCl

R	M	F cap.	Rdt %		Analyse C %	H %	N %
Diméthyl-aminoéthyl	349,81	295°	38	Calc.	54,93	5,47	20,02
				Tr.	55,01	5,42	19,46
Diméthyl-aminopropyl	363,85	295°	47	Calc.	56,11	6,10	19,25
				Tr.	55,60	6,13	19,10
Pipéridino-éthyl	407,90	283°	56		+ H_2O		
				Calc.	55,94	6,42	17,17
				Tr.	56,17	6,40	17,16
Morpholino-éthyl	409,87	272°	55		+ H_2O		
				Calc.	52,74	5,90	17,09
				Tr.	53,03	5,96	16,97

TABLEAU XIII - Diméthyl-7,8 alcoylamino-10 isoalloxazines.

C O N C L U S I O N

Au cours de ce travail, nous avons envisagé la synthèse, en vue de leur étude pharmacologique, de deux familles de corps pouvant être rattachés aux phénothiazines :

- la première est composée de phénothiazines à chaînes latérales plus originales que celles des composés déjà existants et ne comportant pas obligatoirement un atome d'azote. C'est ainsi que nous avons plus particulièrement préparé des composés à chaînes latérales soufrées (sels de Bunte, sulfite mixte) diphénoliques, guanidylées, phosphorées ;

- la seconde résulte, au contraire, du remplacement du système tricyclique : nous avons greffé les chaînes latérales aminoalcoylées des phénothiazines classiques au noyau de l'isoalloxazine afin d'accentuer la ressemblance entre les phénothiazines et les flavoprotéines. Nous avons préparé quatre composés nouveaux à chaîne diméthylaminoéthyl, diméthylaminopropyl, pipéridinoéthyl et morpholinoéthyl.

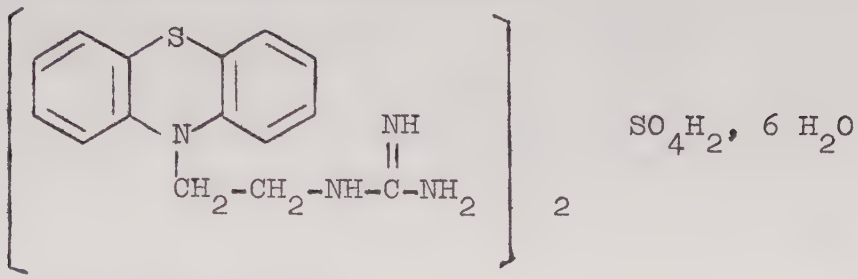
Du point de vue pharmacologique, on retrouve dans la première famille des corps toujours moins actifs que les phénothiazines existantes, et plus particulièrement le Largactil, mais présentant l'une ou l'autre des propriétés centrales de ce corps : à savoir diminution

de l'intérêt, de l'activité motrice, catatonie, sédation, hypothermie. De même la plupart d'entre eux sont très légèrement antihistaminiques.

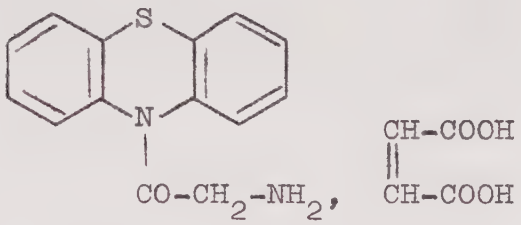
Pour ce qui est des corps de la deuxième famille, c'est-à-dire des isoalloxazines, leurs propriétés n'ont plus rien de commun avec l'action traditionnelle des phénothiazines. Le composé à chaîne diméthylaminoéthylée s'est révélé comme un dépresseur de la conduction intracardiaque et un hypotenseur, les autres composés ne présentant aucune action pharmacologique qui puisse permettre une orientation clinique, les doses fortes entraînant la mort rapide de l'animal. La toxicité relativement élevée dans cette série pourrait s'expliquer par un rôle d'antimétabolite joué par ces corps.

La synthèse des phénothiazines et des isoalloxazines nous a obligé souvent à recourir à des séquences assez longues comportant plusieurs étapes intermédiaires. Un certain nombre de ces intermédiaires sont également nouveaux, ils figurent dans la liste suivante des composés qui, à notre connaissance, n'ont pas encore été décrits :

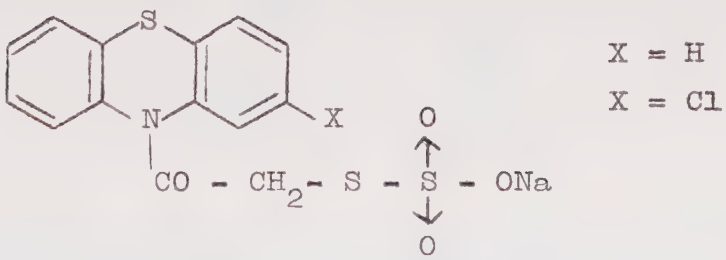
- Guanido-2 éthylphénothiazine



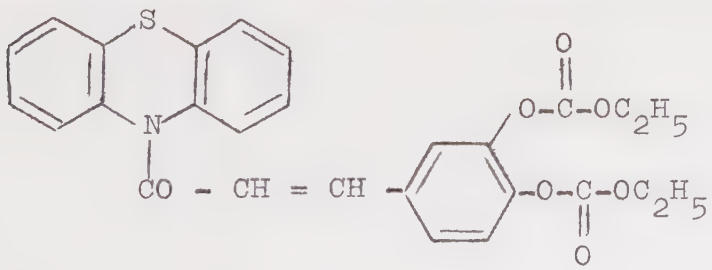
- (Aminoacétyl)-10 phénothiazine (maléate acide)



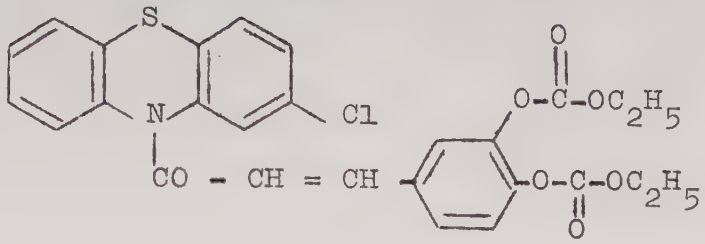
- Sels de Bunte



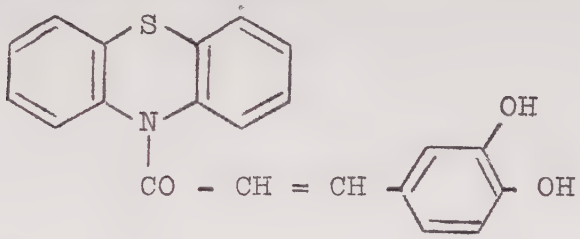
- Dicarbéthoxy-3,4 caféyl-10 phénothiazine



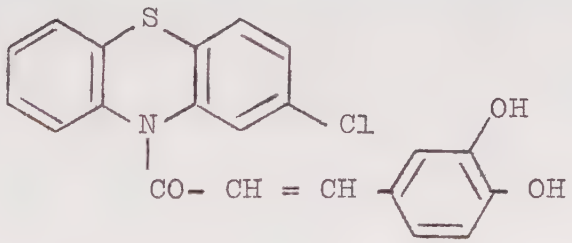
- Dicarbéthoxy-3,4 caféyl-10 chloro-3 phénothiazine



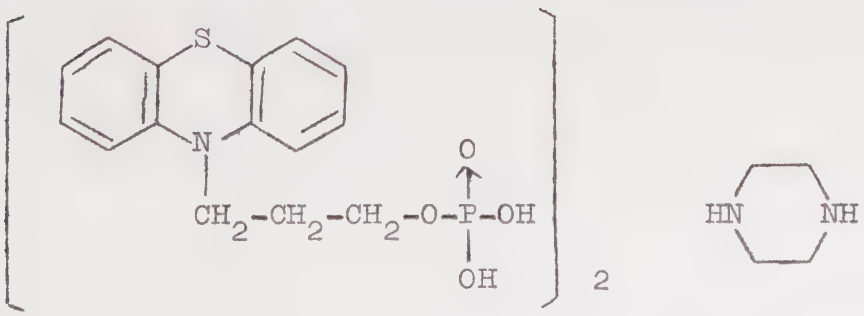
- Caféylphénothiazine



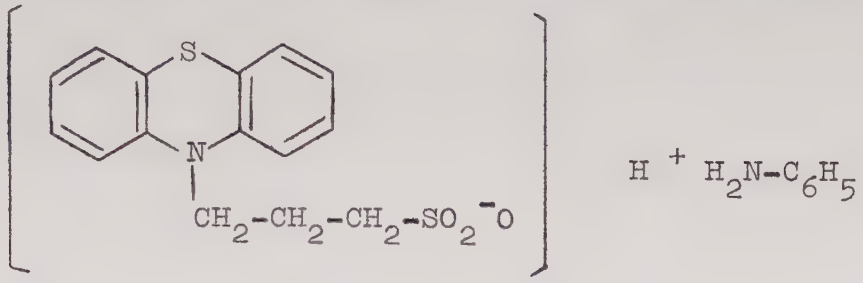
- Caféylchloro-3 phénothiazine



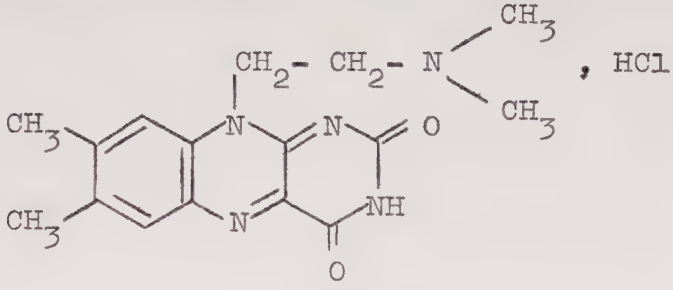
- Ester phosphorique du (phénothiazinyl-10) propanol (sel de pipérazine)



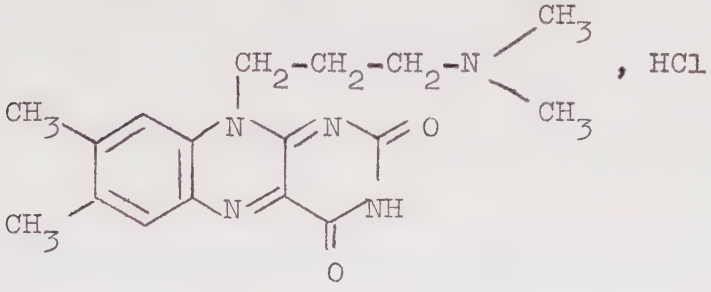
- Phénothiazinylpropane sulfonate (sel d'aniline)



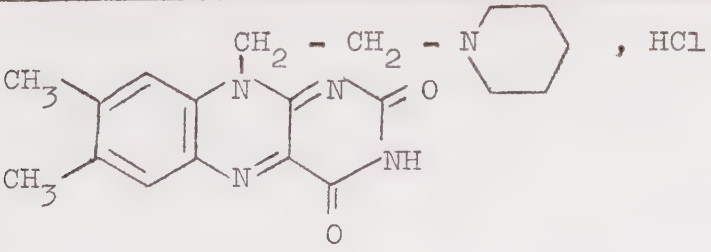
- Diméthyl-7,8 (diméthylaminoéthyl)-10 isoalloxazine (HCl)



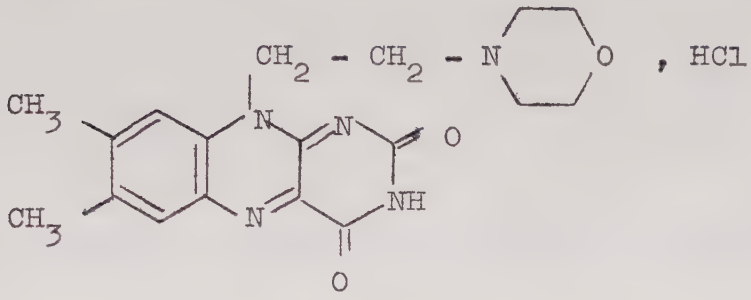
- Diméthyl-7,8 (diméthylaminopropyl)-10 isoalloxazine (HCl)



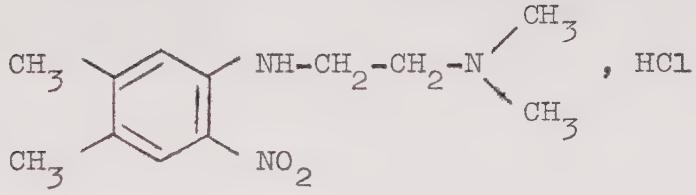
- Diméthyl-7,8 (pipéridinoéthyl)-10 isoalloxazine (HCl)



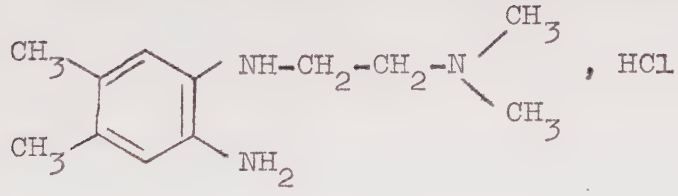
- Diméthyl-7,8 (morpholinoéthyl)-10 isoalloxazine (HCl)



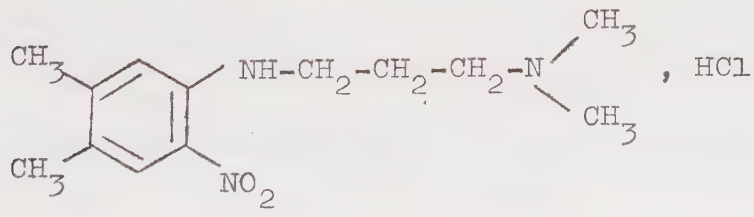
- Nitro-4 (diméthylaminoéthylamino) o-xylène (HCl)



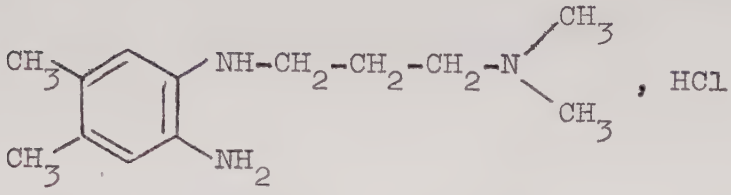
- Amino-4 (diméthylaminoéthylamino) o-xylène (HCl)



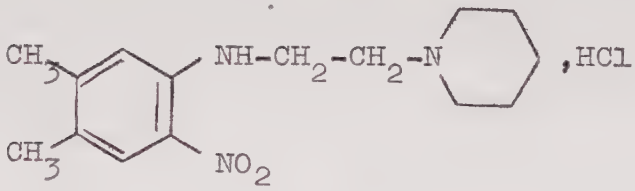
- Nitro-4 (diméthylaminopropylamino) o-xylène (HCl)



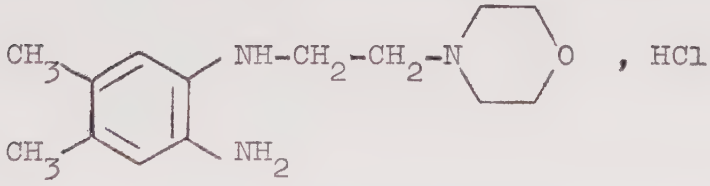
- Amino-4 (diméthylaminopropylamino) o-xylène (HCl)



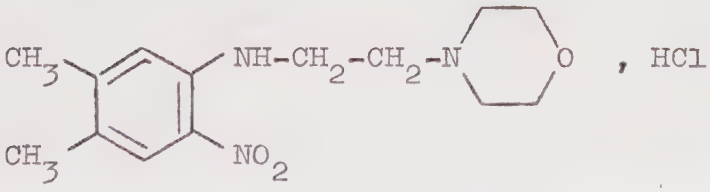
- Nitro-4 (pipéridinoéthylamino) o-xylène (HCl)



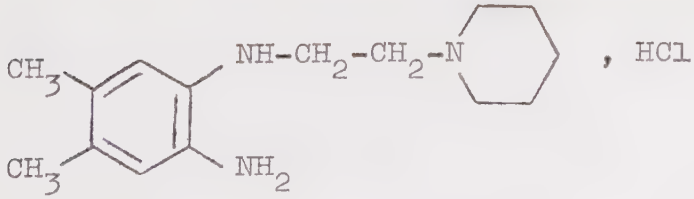
- Amino-4 (morpholinoéthylamino) o-xylène (HCl)



- Nitro-4 (morpholinoéthylamino) o-xylène (HCl)



- Amino-4 (pipéridinoéthylamino) o-xylène (HCl)



BIBLIOGRAPHIE

(1) A. BERNTHSEN - Ber., 1883, 16, 2.896.

(2) F. CAMPBELL - J. Econ. Entomol., 1934, 27, 1.176.

(3) E.G. ERDÖS, N. BAART, S.P. SHANOR et F.F. FOLDES - Arch. Pharmacodyn. Intern., 1958, 117, 163.

(4) F. De EDO, A.B. STOCKTON et J.O. THOMAS - J. Pharmacol. Exptl. Therap., 1939, 65, 353.

(5) HALPERN et coll. - C.R. Acad. Sci., 1947, 225, 1.194.

(6) HALPERN et coll. - C.R. Acad. Sci., 1946, 140, 363.

(7) HALPERN et coll. - C.R. Acad. Sci., 1946, 140, 316.

(8) H. LABORIT et P. HUGUENARD - Presse méd., 1951, 59, 1.329.

(9) S. COURVOISIER et coll. - Arch. Intern. Pharmacodyn., 1953, 92, 305.

(10) P. CHARPENTIER et coll. - C.R. Acad. Sci., 1952, 235, 59.

(11) Ph. DECOURT - ArzneimittelForsch., 1955, 9, 166.

(12) E. SCHENKER et H. HERBST - Fortschritte der Arzneimittelforschung, 1963, Vol. 5, 274 Ernst JUCKER BASEL.

(13) A. BALESTRIERI et T. BERTI - Boll. Soc. ital. Biol. Sperim., 1953, 29, 1669.

(14) H. LABORIT - Anesthésie Analgésie, 1955, 12, 369.

(15) K. YAGI, T. NAGATSU et T. OZAWA - Nature, 1956, 177, 891

(16) K. YAGI, T. NAGATSU et T. OZAWA - Nature, 1959, 184, suppl. N° 13, 982
cf C.A. 1960, 54, 12.215 b.

(17) BEILSTEIN - 4. Aufl. Bd. 27, p. 63, SPRINGER VERLAG BERLIN, 1937.

(18) MICHIO NAKANISHI, CHIAKITASHIRO, AKINORO NARAKI, YOSWITOMI DRUG MANUEG CO - Brev. japonais, Jap. P 4483 ('59) cf C.A. 1960, 54, 14.277

(19) MICHIO NAKANISHI, CHIAKI TASHIRO, AKINORO NARAKI, YOSWITOMI DRUG MANUEG CO - Brev. japonais, Jap. P 17.317 ('60) cf C.A. 1961, 55, 17.662.

(20) S.O. WINTHROP et H.A. DAVIS - J. amer. chem. Soc., 1958, 80, 4.331.

(21) J. SCHMITT, P. COMOY, M. SUQUET et J. BOITARD - Bull. Soc. Chim., 1959, 1.816.

(22) H.I. BERNSTEIN et L.R. ROTHSTEIN - J. amer. chem. Soc., 1944, 66, 1.886.

(22a) S.E. HAZLET et C.E. RODERUCK - J. amer. chem. Soc., 1945, 67, 495.

(23) J.P. LONG, A.M. LANDS, B.L. ZENITH et J. BEACH - J. Pharmacol. Exptl. Therap., 1957, 119, 479.

(24) B.L. ZENITZ - STERLING DRUG Inc. - Brev. anglais 829.433, cf C.A. 1960, 54, 11.060 i.

(25) G. CERBAI, G.F. DIPACO et J. GIUSTI - Boll. Chim. Farmac., 1961, 100, 764. cf C.A. 1962, 57, 9.845.

(26) G. CAUQUIL, A. CASADEVALL et E. CASADEVALL - Bull. Soc. Chim., 1960, 1.059 et 1.566.

(27) H. GILMAN et D.A. SHIRLEY - J. amer. chem. Soc., 1944, 66, 890.

(28) Société des Usines Chimiques Rhône-Poulenc - Brev. anglais 731.016, 1955 - cf C.A. 1955, 50, 12.120 d.

(29) N.L. SMITH - J. org. Chem., 1950, 15, 1.125.

(30) E.F. GODEFROY, E.L. WITTLE (Parke Davis and C°, DETROIT, Mich.) - J. org. Chem., 1956, 21, 1.163.

(31) R.P. MULL, M.E. EGBERT et M.R. DAPERO - Research Dept. CIBA Pharmaceutical Products Inc., SUMMIT, New Jersey - J. org. Chem., 1960, 25, 1.953.

(32) CODEX 1949 p. 857 - Réaction de Sakaguchi caract. des dérivés guanidylés.

(33) Chromatographie en Chimie Organique et Biologique E. LEDERER, vol. II - p. 371, MASSON & C°, PARIS 1960.

(34) T. GOTO, K. NAKANISHI et M. OHASHI - Bull. chem. Soc. Japan, 1957, 30, 723.

(35) L.J. BELLAMY - "Infra Reed Spectra of Complex Molecules" 2ème Edition - John WILEY & Sons, NEW YORK, 1958, p.345.

(36) A. LESPAGNOL, E. CUINGNET et M. DEBAERT - Bull. Soc. Chim., 1960, 387.

(37) D.I. BARRON, P.M.G. BAVIN, G.J. DURANT, I.L. NATOFF, R.G.W. SPICKETT et D.K. VALLANCE - J. Med. Chem., 1963, 6 (6), 705, cf C.A. 1964, 60, 1.739 f.

(38) J.W. CUSIC (D.G. SEARLE & C°) - Brev. amér. 2.694.705, 1954, cf C.A. 1955, 49, P. 15.980 a

(39) E. CAMPAIGNE, R.C. BOURGEOIS et W.C. Mc. CARTHY - Organic Synthesis, 1ère Edition, John WILEY and Sons, NEW YORK, 1963, IV, 918.

(40) L. VELLUZ - Substances naturelles de synthèse, 1ère Edition, MASSON & C°, PARIS, 1951, Vol. 1, 48.

(41) A. MACKIE et A.L. MISRA - J. chem. Soc., 1955, 1.281.

(42) N.D. CHERONIS - Semimicro Qualitative Organic Analysis 2ème Edition, INTERSCIENCE PUBLISHERS Inc., NEW YORK, 1957, 416.

(43) L. ELDJARN et A. PIHL - J. Biol. Chem., 1956, 223, 341 cf C.A. 1957, 51, 3.708 h.

(44) B. HOLMBERG et B. SÖRBO - Nature, 1959, 183, 832. cf C.A. 1959, 53, 14.342 i.

(45) G. BARGELLINI et E. DELPIANTO - Atti. Accad. Naz. Lincei, Rend. Classe Sci. Fis. Mat. Nat., 1948, 4, 21. cf C.A. 1948, 42, 8.867.

(46) E. Del PIANTO - Ric. Sci., 1950, 20, 83. cf C.A. 1951, 45, 4.822.

(47) B. MILLIGAN et J.M. SWAN - Rev. Pure Appl. Chem., 1966, Vol. 12, 72.

(48) H. BUNTE - Ber., 1874, 7, 646.

(49) A. SIMON et D. KUNATH - Chem. Ber., 1961, 94, 1.980.

(50) E. FISCHER et R. ÖTKER - Ber., 1913, 46, 4.029.

(51) J. CHEYMOL, P. CHABRIER et A. CARAYON-GENTIL - Biol. Méd., 1963, III, N° 5, 527.

(52) P.R. SHILDNECK et W. WINDUS - Organic Synthesis, 5ème Edition, J. WILEY and Sons, New York, 1948, Vol. II, 411.

(53) R. DAHLBOM A.B. - Astria Södertalge, Sweden (2) Acta Chem. Scand., 1952, 6, 310 in English cf C.A. 44, 1.515 h.

(54) K. MIESCHER et C. MEYSTRE (to CIBA Pharmaceutical Products Inc.) brev. amér. 2.381.073, 1945, cf C.A. 1946, 40, P 179 2.

(55) Société pour l'Industrie Chimique à BALE - Brev. anglais 578.551, 1946, cf C.A. 1947, 41, P. 2.450 f.

(56) R.F. FISCHER - Ind. Eng. Chem., 1964, 56 (3) 41. cf C.A. 1964, 60, 10.533 h.

(57) J.H. HELBERGER, R.W. HEYDEN et H. WINTER - Ann., 1954, 586, 147, cf. C.A. 1955, 49, 6.083 c.

(58) K. FURUKAWA, T. OKADA, I. TAMAI et R. ODA - Kogyo Kagaku Zosshi, 1956, 59, 221.

(59) U.R. GAERTNER et G.H. BIRUM - Brev. amér., 1959, 2.879.283.

(60) J.H. HELBERGER, G. MANECKE et R. HEYDEN - Ann., 1949, 565, 2.235. cf. C.A. 1950, 44, 1.892 h.

(61) J. WILLEMS - Belg. Chem. Ind., 1954, 19, 905.

(62) W. GUENDEL et H. HAAS - Brev. amér. 1957 2.844.584 cf C.A. 1958, 52, 16.198 g. Brev. anglais 764.340, 1956, cf C.A. 1957, 51, 12.956 f et Brev. anglais 764.613, 1956, cf C.A. 1957, 51, 12.956 h.

(63) H. HAAS (to BOEHME Fet. Chemie G.m.b.H.) - Brev. amér. 937.949, 1956.

(64) P. CHARPENTIER - Brev. Français 917.595, 1947.

(65) N.D. CHERONIS - Semimicro qualitative Organic Analysis 2ème Edition, INTERSCIENCE PUBLISHERS Inc., NEW YORK, 1957, 526.

(66) BLYTHE - J. chem. Soc., 1879, 530.

(67) R. KUHN, S. GYÖRGI et Th. WAGNER-JAUREGG - Ber., 1933, 66, 317, 676, 1.034 et 1.577.

(68) R. KUHN et F. WEYGAND - Ber., 1935, 68, 166 et 1.282.

(69) R. KUHN et F. WEYGAND - Ber., 1934, 67, 1.939 et 2.084.

(70) R. KUHN, K. REINEMUNG, F. WEYGAND et R. STRÖBELE - Ber., 1935, 68, 1.765 et Angew. Chem., 1936, 49, 8.

(71) P. KARRER et coll. - Helv. Chim. Acta, 1935, 18, 69, 426, 908, 1.143 et 1.343.

(72) O. WARBURG - Biochem., 1932, 254, 438.

(73) O. WARBURG - Biochem., 1933, 257, 492.

(74) O. WARBURG - Biochem., 1933, 256, 377.

(75) R.R. ADAMS, Ch. A. WEISEL et H.S. MOSHER - J. amer. chem. Soc., 1946, 68, 883.

(76) F.E. KING et R.M. ACHESON - J. chem. Soc., 1946, 681.

(77) H.D. BURKETT - J. amer. chem. Soc., 1947, 69, 2.555 cf C.A. 1948, 42, 190 g.

(78) UPJOHN C°, Brev. anglais 760.068, 1956, cf C.A. 1957, 51, P. 13.942 cc.

(79) MONTAGUE LANE, J.L. FAHEY, R.D. SULLIVAN et C.G. ZUBROD - J. Pharmacol. Exptl. Therap., 1958, 122, 315, cf C.A. 1958, 52, 11.267 b.

(80) E. NOELTIG et G. THESMAN - Ber., 1902, 35, 631.

(81) C.E. DALGLIESH - Biochem. J., 1956, 64, 481, cf C.A. 1957, 51, 3.715 e.

(82) O. WARBURG et W. CHRISTIAN - Biochem. Z., 1933, 258, 496.

(83) P.L. SALZBERG et J.V. SUPNIEWSKI - ORGANIC SYNTHESIS, Second Edition, J. WILEY and Sons, Inc. NEW YORK, 1932, Tome I, 119.

TABLE DES MATIERES

Pages

INTRODUCTION 1

PARTIE THEORIQUE

I - PHENOTHIAZINES 5

A - Travaux antérieurs 5

Phénothiazines "classiques" 5
Quelques exceptions 6

B - Travaux personnels 10

1) Composés à chaîne latérale guanidine 10
2) Dérivés de la chloroacétylphénothiazine . . 13

a) Complexe avec l'urotropine 14
b) Sels de Bunte 16

3) Caféylphénothiazines 18
Essais de solubilisation des caféylphénothiazines 21

4) Esters phosphoriques de phénothiazines . . . 23
5) Condensation de la phénothiazine avec la propane sultone 26

C - Pharmacologie 29

II - ISOALLOXAZINES 32

A - Travaux antérieurs 32

La riboflavine 32
Les antimalariques 35

B - Travaux personnels 36
Synthèse de 4 isoalloxazines
Spectres UV et IR

C - Pharmacologie 40

PARTIE EXPERIMENTALE

Pages

INDICATIONS GENERALES 43

DERIVES DE LA PHENOTHIAZINE 44

I - COMPOSES A CHAÎNE LATERALE GUANIDINE . . . 44

A - Préparation de la (guanido-2 éthyl)-10 phénothiazine 44

1) β-chloroéthyl phénothiazine 3 44
2) (amino-2 éthyl)-10 phénothiazine 5 . . . 47
3) (guanido-2 éthyl)-10 phénothiazine 6 . . . 48

B - Préparation de la (guanido-3 propyl)-10 phénothiazine 50

1) Phénothiazinylpropionitrile 7 50
2) (amino-3 propyl)-10 phénothiazine 8 . . . 51
3) (guanido-3 propyl)-10 phénothiazine 9 . . . 52

II - DERIVES DE LA CHLOROACETYLPHENOTHIAZINE 54

A - Préparation de l'(hexaminoacétyl)-10 phénothiazine 11 54

B - Préparation de l'(aminoacétyl)-10 phénothiazine 12 55

C - Sels de Bunte à partir de la chloroacétyl-10 phénothiazine 22 57

D - Sels de Bunte à partir de la chloroacétyl-10 chloro-3 phénothiazine 23 58

III - CAFEYLPHENOTHIAZINES 60

A - Préparation des dérivés N-caféylés de la phénothiazine et de la chloro-3 phénothiazine 60

1) Chlorure de l'acide dicarbéthoxy-3,4 caféïque 13 60
2) (Dicarbéthoxy-3,4 caféyl)-10 phénothiazine 14 62
3) Caféyl-10 phénothiazine 16 63
4) (Dicarbéthoxy-3,4 caféyl)-10 chloro-3 phénothiazine 15 65
5) Caféyl-10 chloro-3 phénothiazine 17 . . 66

Pages

B - Essais de solubilisation des caféyl-phénothiazines 67

1) Dimorpholinoéthyl-3,4 caféylchloro-3 phénothiazine 18 67
2) Dihydroxypropyl-3,4 caféylchloro-3 phénothiazine 19 68
3) Semisuccinate de la caféyl-3,4 chloro-3 phénothiazine 20 69

IV - ESTERS PHOSPHORIQUES DE PHENOTHIAZINES . . 70

A - Ester phosphorique du phénothiazinyl-10 propanol 70

1) Phénothiazinylpropionitrile 7 70
2) Acide phénothiazinyl-10 propionique 27 . . 70
3) (Hydroxy-3 propyl)-10 phénothiazine 29 . . 71
4) Sel de pipérazine de l'ester phosphorique du phénothiazinyl-10 propanol 33 72

B - Ester phosphorique du chloro-3 phénothiazinyl-10 propanol 73

1) Chloro-3 phénothiazinyl-10 propionitrile 26 73
2) Acide chloro-3 phénothiazinyl-10 propionique 28 74
3) (Hydroxy-3 propyl)-10 chloro-3 phénothiazine 30 74
4) Ester phosphorique du (chloro-3 phénothiazinyl)-10 propanol 34 74

V - CONDENSATION DE LA PHENOTHIAZINE AVEC LA PROPANE SULTONE 75

DERIVES DE L'ISOALLOXAZINE 77

I - PREPARATION DE LA DIMETHYL-7,8 (β-DIMETHYLAMINOETHYL)-10 ISOALLOXAZINE 38 77

1) Dinitro-4,5 o-xylène 35 77
2) Condensation avec la diméthylaminoéthylamine - chlorhydrate du nitro-4 (β-diméthylaminoéthylamino)-5 o-xylène 36 77
3) Réduction catalytique en amino-4 (β-diméthylaminoéthylamino)-5 o-xylène 37 78

Pages

4) Condensation avec l'alloxane - chlorhydrate de la diméthyl-7,8 (β-diméthylaminoéthyl)-10 isoalloxazine 38 79

II - PREPARATION DES ISOALLOXAZINES 39, 40 et 41 80

CONCLUSION 83

BIBLIOGRAPHIE 90

TABLE DES MATIERES 95

Vu, Strasbourg, le 15 Juin 1968.
Le Président du Jury,
J.SCHREIBER.

Vu et approuvé :
Strasbourg, le 18 Juin 1968.
Le Doyen de la Faculté de Pharmacie,
M.HASSELMANN.

Vu et permis d'imprimer :
Strasbourg, le 18 Juin 1968.
Pr. le Recteur de l'Académie
Le Doyen de la Faculté de Pharmacie,
M.HASSELMANN.